Les uvéites

Chez le même éditeur

Rapports présentés à la Société Française d'Ophtalmologie :

Œil et virus, par H. Offret et collaborateurs, 2000, 584 pages, 579 illustrations.

Chirurgie réfractive, par J.-J. Saragoussi et collaborateurs, 2001, 826 pages, 1100 illustrations.

Tumeurs intraoculaires, par L. Zografos et collaborateurs, 2002, 740 pages, 1400 illustrations.

Pathologie du vitré, par G. Brasseur et collaborateurs, 2003, 528 pages, 1050 illustrations.

Neuro-opthalmologie, par A.-B. Safran et collaborateurs, 2004, 848 pages.

Œil et Génétique, par J.-L. Dufier, J. Kaplan et collaborateurs, 2005, 640 pages.

Les voies lacrymales, par A. Ducasse et collaborateurs, 2006, 640 pages.

Les DMLAs, par G. Soubrane et collaborateurs, 2007, 672 pages.

Pathologies vasculaires oculaires, par C. Pournaras et collaborateurs, 2008, 848 pages.

Les lentilles de contact, par F. Malet et collaborateurs, 2009, 1088 pages.

Autres ouvrages :

Gériatrie et basse-vision, Pratiques interdisciplinaires, par F. Mourey, C. Holzschuch, D. Manière. Collection des Abrégés de Médecine, 2002, 160 pages, 55 illustrations.

Manuel de strabologie, par N. Jeanrot, F. Jeanrot, 2003, 2e édition, 192 pages, 190 illustrations.

Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie, par H. Offret, M. Labetoulle, E. Frau. 2003, 432 pages.

Ophtalmologie pédiatrique, par P. de Laage de Meux, 2003, 464 pages, 386 illustrations.

Pathologie de la macula, par J.-J. Kanski, S.-A. Milewski, Traduction de P. Gastaud et F. Bétis. 2004, 216 pages.

Chirurgie du décollement de rétine, par D. Chauvaud, F. Azan, Collection Techniques chirurgicales, 2004, 128 pages.

Chirurgie de la cataracte, par J.-L. Arné. Collection Techniques chirurgicales, 2005, 288 pages.

Complications des lentilles de contact, par H.-W. Roth, traduit par G. Elie, 2005, 224 pages.

Chirurgie de la réfraction, par J.-J. Saragoussi, Collection Techniques chirurgicales, 2006, 272 pages.

Chirurgie palpébrale, par J.-P. Adenis, Collection Techniques chirurgicales, 2007, 208 pages.

La réfraction de l'œil : du diagnostic à l'équipement optique, par A. Roth, A. Gomez et A. Péchereau, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2007, 416 pages.

OCT de la macula, par A. Gaudric et B. Haouchine, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2007, 368 pages.

Ophtalmologie en urgence, coordonné par E. Tuil, Collection Médecine en poche, 2009, 2e éd., 440 pages.

Uvéite, coordonné par B. Bodaghi et P. LeHoang, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2009, 416 pages.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, coordonné par T. Desmettre et S. Y. Cohen, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2009, 2e éd., 244 pages.

Rétinopathie diabétique, par P. Massin et A. Erginay, Collection Atlas en Ophtalmologie, 2010, 2e éd., 160 pages.

Société Française d'Ophtalmologie

Les uvéites

par

Antoine P. Brézin

Préface de Loïc Guillevin

avec la collaboration de

F. Batteux, F. Behar-Cohen, L. Caspers, C. Chiquet, J.-B. Daudin, E. Delair, N. Duchâteau, D. A. Goldstein, Y. Guex-Crosier, L. Kodjikian, Y. de Kozak, R. D. Levinson, I. Meunier, D. Monnet, C. Pagnoux, M. Streho, G. Thuret, J. D. Vaudaux

de

F. Azan, J.-L. Bourges, C. Cochard-Marianowski, L. Jeanjean, D. Jobin, R. Jouenne, É. Koch, Y. Lachkar, A.-C. Martenet, H. Merle, F. Mura, P. Ollé, J. G. Orsoni, K. Palombi, C. Poyart, P.-Y. Robert, O. Roche, M.-B. Rougier, R. Seror, C. Stathopoulos, M. Tonini, M. Voigt, F. Willermain

et de

S. Abad, V. Abitbol, A. Aouba, C. Arndt, É. Azan, S. Benchekroun-Bettembourg, A. Bérezné, C. Bonaguri, E. Brasnu, S. Camelo, N. Campolmi, S. Y. Cohen, P.-L. Cornut, J. Dupouy-Camet, C. Favard, H. Ghesquières, I. Gkizis, T. Grenet, L. Haddad, B. Kadz, L. Lajavardi, P. Lefèbvre, D. Makhoul, V. Mallet, P. Mora, L. Mouthon, S. Olindo, I. Orignac, H. Oubraham, P. Parola, I. Pellistri, S. Pérignon, F. Piazza, D. Pyatetsky, J.-P. Romanet, P. R. Rothschild, F. Rozenberg, P. Rubino, C. Schneider, P. Sève, B. Terrier, L. Zavota



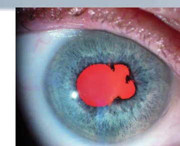
ELSEVIER
MASSON



Illustrations de l'intérieur de Cyrille Martinet

ISBN : 978-2-294-71107-7

Elsevier Masson S.A.S. 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex



Auteurs et collaborateurs

Antoine P. Brézin — Professeur des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Sébastien Abad — Maitre de conférence des universités, praticien hospitalier, université Paris 13, service de médecine interne, hôpital Avicenne, Bobigny.

Véred Abitbol — Praticien hospitalier, service de gastro-entérologie, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Paris.

Achille Aouba — Praticien hospitalier, service d'hématologie, hôpital Necker, service de médecine interne, hôpital Cochin, université Paris Descartes, Paris.

Carl Arndt — Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Robert-Debré, Reims.

Élodie Azan — Assistante spécialiste en ophtalmologie, Fondation Rothschild, Paris.

Frédéric Azan — Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, Hôtel-Dieu, Paris.

Frédéric Batteux — Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'immunologie clinique, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Paris.

Francine Behar-Cohen — Professeur des universités, praticien hospitalier, directrice équipe 17 « Physiopathologie des maladies oculaires. Innovations thérapeutiques », Inserm UMR S 872, Centre de recherche des Cordeliers, Paris.

Samia Benchekroun-Bettembourg — Assistante spécialiste, service d'ophtalmologie, CHU Morvan, Brest.

Alice Bérezné — Praticien hospitalier, université Paris Descartes, pôle de médecine interne, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Chiara Bonaguri — Biologiste, laboratoire d'immunologie, Azienda ospedaliero-universitaria, Parma, Italie.

Jean-Louis Bourges — Maitre de conférence des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, service d'ophtalmologie, Hôtel-Dieu, Paris.

Emmanuelle Brasnu — Ophtalmologiste, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

Serge Camelo — Post-doctorant, Inserm UMR S 872, équipe 17 « Physiopathologie des maladies oculaires. Innovations thérapeutiques », Centre de recherche des Cordeliers, université Pierre-et-Marie-Curie, université Paris Descartes, Paris.

Nelly Campolmi — Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, service d'ophtalmologie, CHU de Saint-Étienne, unité de recherche JE 2125 « Biologie, ingénierie et imagerie de la greffe de cornée », faculté de médecine, institut fédératif de recherche 143, Saint-Étienne.

Laure Caspers — Service d'ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, université libre de Bruxelles, Belgique.

Christophe Chiquet — Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de Grenoble, université Joseph-Fourier, clinique universitaire d'ophtalmologie, Inserm ERI17 « Hypoxie et physiopathologie », Grenoble.

Catherine Cochard-Marianowski — Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU Morvan, Brest.

Salomon Yves Cohen — Ophtalmologiste, centre ophtalmologique d'imagerie et de laser, Paris.

Pierre-Loïc Cornut Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, service d'ophtalmologie du CHU de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, Lyon.

Jean-Baptiste Daudin Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Emmanuelle Delair Praticien hospitalier, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Nathalie Duchâteau Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Jean Dupouy-Camet Professeur des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, service de parasitologie-mycologie, hôpital Cochin, Centre national de référence des *Trichinella*, Paris.

Catherine Favard Ophtalmologiste, centre d'explorations ophtalmologiques de l'Odéon, Paris.

Hervé Ghesquières Praticien hospitalier, service d'oncologie hématologique, centre anticancéreux Léon-Bérard, Lyon.

Ilias Gkizis Ophtalmologiste, service des maladies inflammatoires et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.

Debra A. Goldstein Professor of Ophthalmology, Director uveitis service, MD, FRCSC, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Eye and Ear Infirmary, University of Illinois, Chicago, États-Unis.

Typhaine Grenet Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, université Paris 13, service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, Bobigny.

Yan Guex-Crosier Privat docent, maître d'enseignement et de recherche, médecin adjoint, responsable de l'unité des uvéites et des maladies externes, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, université de Lausanne, Suisse.

Loïc Guillevin Praticien hospitalier, professeur des universités, université Paris Descartes, pôle de médecine interne, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Lamine Haddad Praticien attaché, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Luc Jeanjean Praticien hospitalier, consultation de neuro-ophtalmologie, service d'ophtalmologie, CHU Carémeau, Nîmes.

Denise Jobin Praticien attaché, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Romain Jouenne Médecin interniste, pôle de médecine interne, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, université Paris Descartes, Paris.

Barbara Kadz Service d'ophtalmologie, CHU Brugmann et HUDERF, université libre de Bruxelles, Belgique.

Édouard Koch Assistant spécialiste des hôpitaux, service d'ophtalmologie, CHRU Huriez, Lille.

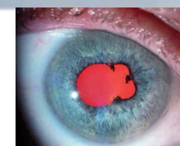
Laurent Kodjikian Professeur des universités, praticien hospitalier, université Claude-Bernard Lyon I, service d'ophtalmologie du CHU de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon.

Yvonne de Kozak Directeur de recherche, Inserm UMR S 872, équipe 17 « Physiopathologie des maladies oculaires. Innovations thérapeutiques », Centre de recherche des Cordeliers, université Paris Descartes, Paris.

Yves Lachkar Chef de service, service d'ophtalmologie, Institut du glaucome, hôpital Saint-Joseph, centre d'ophtalmologie du Trocadéro, Paris.

Laure Lajavardi Biologiste, université Paris-Sud, CNRS UMR 8612 « Physicochimie, pharmacotechnie, biopharmacie », faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry ; Inserm UMR S 872, équipe 17 « Physiopathologie des maladies oculaires. Innovations thérapeutiques », Centre de recherche des Cordeliers, université Pierre-et-Marie-Curie, université Paris Descartes, Paris.

Pierre Lefèbvre Service d'ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, université libre de Bruxelles, Belgique.



Ralph D. Levinson Associate Professor of Ophthalmology, Ocular Inflammatory Disease Center, Jules Stein Eye Institute, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, États-Unis.

Dorine Makhoul Service d'ophtalmologie, CHU Brugmann et Saint-Pierre, université libre de Bruxelles, Belgique.

Vincent Mallet Maître de conférence des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, unité d'hépatologie, Inserm U567, hôpital Cochin, Paris.

Anne-Catherine Martenet Professeur d'ophtalmologie, ancien médecin-chef du service de policlinique de la clinique universitaire d'ophtalmologie de Zurich, Suisse.

Harold Merle Praticien hospitalier, chef de service, service d'ophtalmologie, CHU de Fort-de-France, hôpital Pierre Zobda-Quitman, Martinique.

Isabelle Meunier Praticien hospitalier, Centre national de référence des maladies rares, affections sensorielles génétiques, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Dominique Monnet Praticien hospitalier universitaire, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Paolo Mora Praticien hospitalier universitaire, service des maladies inflammatoire et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.

Luc Mouthon Praticien hospitalier, professeur des universités, université Paris Descartes, pôle de médecine interne, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Frédéric Mura Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Stéphane Olindo Praticien hospitalier, service de neurologie, CHU de Fort-de-France, hôpital Pierre Zobda-Quitman, Fort-de-France, Martinique.

Priscille Ollé Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Toulouse-Rangueil.

Isabelle Orignac Chef de clinique des hôpitaux, assistant des universités, service d'ophtalmologie, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes.

Jelka G. Orsoni Professeur d'ophtalmologie, service des maladies inflammatoires et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.

Hassiba Oubraham Praticien hospitalier, CHR Orléans-La Source, Orléans.

Christian Pagnoux Praticien hospitalier, pôle de médecine interne, université Paris Descartes, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Karine Palombi Praticien hospitalier, clinique universitaire d'ophtalmologie, CHU de Grenoble.

Philippe Parola Maitre de conférence des universités, praticien hospitalier, unité de recherche en maladies infectieuses et tropicales émergentes, UMR CNRS IRD 6236, faculté de médecine, Marseille.

Isabella Pellistri Ophtalmologiste chargée de recherche, service des maladies inflammatoires et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.

Sarah Pérignon Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie du CHU de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, université Claude-Bernard Lyon I.

Fabio Piazza ORL, institut ORL, université de Parma, Italie.

Claire Poyart Professeur des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, service de bactériologie, hôpital Cochin, Centre national de référence des Streptocoques, Inserm 1016, Paris.

Dmitry Pyatetsky Assistant Professor of Ophthalmology and Director of Uveitis Service, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, États-Unis.

Pierre-Yves Robert Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU Dupuytren, Limoges.

Olivier Roche Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Necker, Paris.

Jean-Paul Romanet Professeur des universités, université Joseph-Fourier, chef de service, clinique universitaire d'ophtalmologie, CHU de Grenoble.

Pierre R. Rothschild Ophtalmologiste, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Marie-Bénédicte Rougier Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Flore Rozenberg Professeur des universités, praticien hospitalier, université Paris Descartes, service de virologie, hôpital Cochin – Saint-Vincent-de-Paul, Paris.

Pierangela Rubino Ophtalmologiste, assistante hospitalière, service des maladies inflammatoires et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.

Christelle Schneider Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Raphaèle Seror Chef de clinique, assistant, université Paris Descartes, pôle de médecine interne, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Pascal Sève Professeur des universités, praticien hospitalier, université Claude-Bernard Lyon I, service de médecine interne du CHU de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon.

Christina Stathopoulos Ophtalmologiste, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.

Maté Streho Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, université Paris Descartes, Centre Cochin ambulatoire d'ophtalmologie, Paris.

Benjamin Terrier Médecin interniste, pôle de médecine interne, université Paris Descartes, Centre de référence national pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Paris.

Gilles Thuret Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Saint-Étienne, unité de recherche JE 2125 « Biologie, ingénierie et imagerie de la greffe de cornée », faculté de médecine, institut fédératif de recherche 143, Saint-Étienne.

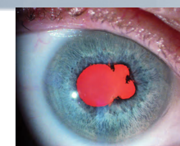
Matthieu Tonini Chef de clinique des universités, assistant des hôpitaux, université Joseph-Fourier, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble.

Jean D. Vaudaux Chef de clinique, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, université de Lausanne, Suisse.

Monika Voigt Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, hôpital Saint-Joseph, Paris ; service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil.

François Willermain Service d'ophtalmologie, CHU Brugmann et Saint-Pierre, université libre de Bruxelles, Belgique.

Laura Zavota Service des maladies inflammatoires et auto-immunes oculaires, institut d'ophtalmologie, université de Parma, Italie.



Préface

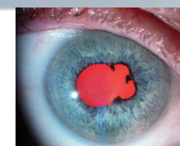
S'il est un domaine où ophtalmologie et médecine interne se rejoignent, c'est assurément celui des uvéites. Le champ des causes et des investigations permettant de conduire au diagnostic est vaste, voire illimité. Toutefois, la démarche permettant de découvrir la cause d'une uvéite, avec pour finalité le choix d'un traitement adapté, doit être codifiée et repose sur plusieurs étapes. La description précise fournie par les ophtalmologistes doit évoquer au clinicien non ophtalmologiste une liste de diagnostics possibles, qui doivent être étayés par des examens complémentaires adaptés. Cette démarche est celle adoptée pour toute maladie mais, dans le cas des uvéites, elle est souvent plus délicate dans la mesure où le premier organe intéressé par une maladie générale est souvent le seul et que l'accès aux informations que pourrait délivrer l'œil est difficile, voire impossible ou dangereux pour le malade. C'est dans ce contexte que la collaboration entre ophtalmologiste et interniste ou spécialiste d'organe se noue.

Les chapitres de cet ouvrage couvrent le vaste champ de la connaissance médicale dans le domaine : infections, maladies auto-immunes, neurologiques, rhumatologiques… Les liens qu'on peut établir entre les constatations faites par l'ophtalmologiste et une possible atteinte systémique sont décrits et analysés. La revue étiologique est faite et les moyens de parvenir au(x) diagnostic(s) sont décrits. L'épidémiologie permet aussi de comprendre l'incidence des différentes uvéites, leur prévalence dans divers pays européens ou en Amérique du Nord, facilitant ainsi la recherche étiologique et le traitement.

À l'hôpital Cochin, les services de médecine interne et d'ophtalmologie coexistent, comme dans beaucoup d'hôpitaux ; toutefois, la synergie d'exploration et de prise en charge des malades, dont on ne peut que souhaiter la généralisation, mérite d'être soulignée. Des réunions communes mensuelles permettent de coordonner les investigations complémentaires, d'émettre les hypothèses diagnostiques pertinentes et de décider des traitements appropriés. Ces réunions permettent aussi d'ouvrir chaque spécialiste aux connaissances de l'autre, dans une démarche qui ne peut que satisfaire les internistes. Activité ambulatoire ophtalmologique et prise en charge des malades présentant des maladies systémiques dans un service de médecine interne s'articulent naturellement, pour le profit de tous, malades et médecins. Les réflexions communes conduisent naturellement au développement d'une recherche clinique à but scientifique et/ou thérapeutique. Plusieurs protocoles de recherche ont été récemment mis en place par des équipes ophtalmologiques et internistes, formées depuis des années à une pratique commune de prise en charge des uvéites. On ne peut que souhaiter la poursuite d'efforts communs que nous espérons générateurs de progrès.

Loïc Guillevin

Service de médecine interne,
Centre de référence Maladies rares « Maladies systémiques et auto-immunes rares »,
université Paris Descartes, Inserm U1016, hôpital Cochin, Paris



Avant-propos

Les uvéites sont des inflammations intraoculaires qui peuvent représenter une réelle menace pour la vision des patients. Pour l'ophtalmologiste, il s'agit d'un groupe de maladies hétérogènes et complexes, nécessitant une prise en charge particulière. Inconnues du grand public en raison de leur rareté, elles sont pourtant responsables d'un cas de cécité légale sur dix. Si les manifestations oculaires sont parfois isolées, elles peuvent aussi révéler, par l'examen de l'œil, des maladies systémiques. Elles invitent ainsi l'ophtalmologiste à faire appel à sa formation médicale générale ou à dialoguer avec des médecins d'autres disciplines.

Il est parfois difficile, dès lors que certains tableaux pathologiques peuvent simuler une inflammation, de savoir si ceux-ci doivent ou non être considérées comme des uvéites. Ainsi, une infection postopératoire ne sera habituellement pas considérée comme une uvéite, mais les infections oculaires d'origine endogène trouvent leur place dans ce Rapport. En attendant l'adoption d'une définition internationale, il est parfois délicat de distinguer une uvéite véritable d'une pseudo-uvéite.

Quelques uvéites seulement étant définies par des critères diagnostiques universellement acceptés, classer les uvéites est encore actuellement un exercice nécessairement imparfait. Ainsi, certaines uvéites, telles que l'épithéliopathie en plaques, ont été ici classées parmi les inflammations oculaires isolées, bien qu'elles puissent occasionnellement s'accompagner de signes généraux. Plus difficile encore est la classification de certaines entités dans la catégorie des uvéites d'origine infectieuse plutôt que dans celle des uvéites présumées inflammatoires isolées. L'expérience des dernières décennies a montré pour d'autres pathologies, comme l'ulcère gastrique, qu'un agent infectieux responsable d'une maladie pouvait avoir été longtemps méconnu. Pour certaines formes d'uvéites, notamment le syndrome de Posner-Schlossman ou la cyclite hétérochromique de Fuchs, des causes virales variées sont régulièrement citées, mais les niveaux de preuve de l'étiologie infectieuse restent faibles : ces données nous ont paru trop peu convaincantes pour classer ces uvéites parmi celles d'origine infectieuse. Par ailleurs, dans certains cas, tels que les uvéites présumées par hypersensibilité aux mycobactéries, l'origine de l'inflammation est probablement mixte, infectieuse certes, mais aussi conjuguée à une réaction immunitaire. Nous sommes conscients du caractère parfois arbitraire du classement retenu ici, qui pourra être remis en question lorsque la progression des connaissances médicales aura permis d'appréhender la physiopathogénie de certaines uvéites dont l'origine est encore inconnue.

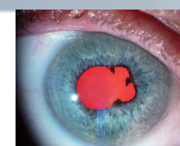
L'exigence d'une médecine fondée sur des preuves se heurte, pour ce qui est des schémas thérapeutiques au cours des uvéites, à la rareté de ces dernières : pour ces maladies n'intéressant qu'un faible nombre de patients, un grand nombre de stratégies de traitement demeurent empiriques. Les auteurs du Rapport ont analysé les données disponibles et détaillé leur expérience personnelle. De même que nous prônons une approche diagnostique reposant sur un choix réfléchi d'examens complémentaires, proposés pour chaque présentation d'uvéite, les modalités thérapeutiques exposées dans cet ouvrage ont été pondérées en fonction de leur rapport bénéfice/risque et de leurs effets secondaires.

Ce livre a pour objectif aussi bien de proposer un résumé des connaissances les plus récentes en immunologie que de définir des stratégies de prise en charge pratique des patients. L'identification de la cause d'une uvéite étant souvent un travail d'enquête fondé sur la rigueur d'une analyse sémiologique, tableaux et images ont été privilégiés. Ainsi, une information pourra rapidement y être recherchée, si besoin au cours d'une consultation. Cependant, chaque chapitre se veut aussi un document de référence qui fait état des données les plus complètes disponibles sur chaque forme d'uvéite.

Diagnostiquer une uvéite de manière aussi précise que possible et la prendre en charge rapidement sont les conditions nécessaires pour préserver la vision des patients. L'uvéite peut avoir un important retentissement sur leur qualité de vie, notamment lorsqu'il s'agit de sujets jeunes. En outre, les craintes du patient vis-à-vis des conséquences de sa maladie sont souvent importantes, fréquemment légitimes. Mieux faire connaître les uvéites, en particulier les formes les plus rares, est l'objectif essentiel de cet ouvrage.

Le travail d'élaboration de ce Rapport a demandé d'importants efforts à ses auteurs, qu'ils soient ophtalmologistes, immunologistes ou médecins internistes, français, américains, belges, italiens ou suisses. Que tous soient ici vivement remerciés de la qualité de leur contribution et du temps qu'ils ont bien voulu consacrer à ce projet. Chaque Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie est un ouvrage collectif. Celui-ci a largement bénéficié des liens d'amitié unissant ses auteurs.

Antoine P. Brézin



Abréviations

A

AAN Anticorps antinucléaires
AAV *Adeno-Associated Virus*
ABSE *Acute Blind Spot Enlargement*
ACAID *Anterior Chamber-Associated Immune Deviation*
ACF Adjuvant complet de Freund
ACh Acétylcholine
ACR *American College of Rheumatology*
ADCC *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*
ADN Acide désoxyribonucléique
Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag-S Antigène soluble rétinien
AICD *Activation-Induced Cell Death*
AIRE *Auto-Immune Regulator*
ALAT Alanine aminotransférase
AMN *Acute Macular Neuroretinopathy*
AMPPE *Acute Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy*
cANCA Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, aspect de fluorescence cytoplasmique
pANCA Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, aspect de fluorescence périnucléaire
AOPP *Advanced Oxidation Protein Products*
APECED *Auto-immune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*
ARA *American Rheumatism Association*
ARN Acide ribonucléique, *Acute Retinal Necrosis* (selon contexte)
ARNm Acide ribonucléique messager
ARNr Acide ribonucléique ribosomal
ARRON *Autoimmune-Related Retinopathy and Optic Neuropathy*
ARTS1 *Aminopeptidase Regulator of TNFR1 Shedding*
5-ASA Acide 5-aminosalicylique
ASAT Aspartate aminotransférase
ASCA *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies*
ATL *Adult T-cell Leukemia*
ATP Adénosine triphosphate
ATS *American Thoracic Society*
ATTR Amylose à transthyrétine mutée
AZOOR *Acute Zonal Occult Outer Retinopathy*

B

BCG Bacille de Calmette et Guérin
BCL *B-Cell Lymphoma protein*
BCR *B Cell Receptor*
BDUMP *Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation*
BIM *Bcl-2 Interacting Mediator of cell death*
BSS *Balanced Saline Solution*

C

CAD *Caspase-Activated Desoxyribonuclease*
CAR *Cancer-Associated Retinopathy*
CARD *CAspase Recruitment Domain*
CCL *CC Chemokine Ligand*
CCR *CC Chemokine Receptor*
CD *Cluster of differentiation*
CDR *Complementary Determing Regions*
CETm Cellules épithéliales thymiques de la médullaire
CGRP *Calcitonin Gene-Related Peptide*
CHIK-v Virus chikungunya
CHOP Cyclophosphamide (Endoxan), adriamycine (doxorubicine), vincristine, prednisone
CIAS1 *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*
CINC-1 *Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant 1*
CINCA *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome*
CLR *C-type Lectin Receptors*
CMF Choroïdite multifocale
CMH Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV Cytomégalovirus
CNCS Cécité nocturne congénitale stationnaire
CNPase *2',3'-Cyclic Nucleotide 3'-Phosphodiesterase*
CPA Cellules présentatrices d'antigènes
CRALBP *Cellular Retinaldehyde-Binding Protein*
CRP *C-Reactive Protein*
CTLA-4 *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*
CXCR *CXC Chemokine Receptor*

D

DAMP *Danger-Associated Molecular Patterns*
DLCO *Diffusion Lung capacity for Carbon monoxide*
DUSN *Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis*

E

Eau *Experimental autoimmune uveitis*
EBV *Epstein-Barr Virus*
ECA Enzyme de conversion de l'angiotensine
ELAM-1 *Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule 1*
ELIFA *Enzyme-Linked Immunofiltration Assay*
ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
EMZL *Extranodal Marginal Zone B cell Lymphoma*
eNOS *Endothelial Nitric Oxide Synthase*, NO-synthase endothéliale
EOG Électro-oculogramme
ERAP1 *Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1*
ERG Électrorétinogramme
ET-1 Endothéline 1
ETDRS *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
EULAR *European League Against Rheumatism*

EVA	Éthylène-acétate de vinyle

F

FBM	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
FDA	*Food & Drug Administration*
FLAIR	*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*
FO	Fond d'œil
FoxP3	*Forkhead box P3*
FPMR	Fièvre pourprée des montagnes rocheuses
FRAP	*FKBP-Rapamycin-Associated Protein*
FTA-Abs	*Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption test*

G

γGT	Gamma glutamyl-transférases
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
G-CSF	*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*
GFAP	*Glial Fibrillary Acidic Protein*
GFP	*Green Fluorescent Protein*
GITR	*Glucocorticoid-Induced Tumor necrosis factor-like Receptor*
GM-CSF	*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*
gp	Glycoprotéine
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
GUN	Glaucome, uvéite, signes neurologiques

H

HA	Hémagglutinine
HAART	*Highly Active Anti-Retroviral Therapies*
HACA	*Human Anti-chimeric Antibody*
HA-EUR	*Influenza Virus Hemagglutinin-Experimentally Induced Uveoretinitis*
HAHA	*Human Anti-Human Antibody*
HAMA	*Human Anti-Mouse Antibody*
HEL	*Hen Egg Lysozyme*
HHV	*Human Herpesvirus*
HLA	*Human Leucocytes Antigens*
HOPE	*HEPES-glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect*
HSC	*Heat Shock Cognate protein*
HSM	*Heparin-Surface-Modified*
HSP	*Heat Shock Protein*
HSV	*Herpes simplex virus*
HTIO	Hypertonie intraoculaire
HTLV-1	*Human T-cell Leukemia Virus type 1* ou *Human T-cell Lymphotropic Virus type 1*

I

IAC	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
ICOS	*Inducible T-cell Costimulator*
IDSA	*Infectious Diseases Society of America*
IFIS	*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IGRA	*Interferon Gamma Release Assay*
IL	Interleukine
IL23R	*Interleukine 23 Receptor gene*
ILAR	*International League of Associations for Rheumatology*
iNKT	*Invariant Natural Killer T cells*
iNOS	NO-synthase inductible
IPEX	*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome*
IRBP	*Interphotoreceptor Retinoid Binding Protein*
IRF	*Interferon Regulating Factors*
ITS	*Internal Transcribed Spacer* (PCR panfongique)
IUSG	*International Uveitis Study Group*
IB	*Inhibitor of B*

J

JAM	*Junctional Adhesion Molecule*

K

KIR	*Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*

L

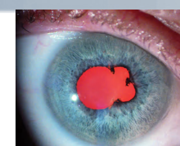
LAF	Lampe à fente
LAR	*Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*
LAT	*Latency-Associated Transcripts* (virus HSV)
LCMV	*Lymphocytic Choriomeningitis Virus*
LCP	Lymphome cérébral primitif
LDH	Lactate déshydrogénase
LFA-1	*Lymphocyte Function-associated Antigen 1*
LIOP	Lymphome intraoculaire primitif
L-NAME	NG-nitro-L-arginine-méthylester
LPS	Lipopolysaccharide
LRR	*Leucine-Rich Repeat*
LT	Lymphotoxine

M

MAC	*Mycobacterium avium-intracellulare complex*
MAC-ELISA	*IgM Antibody Capture ELISA*
MAG	*Myelin-Associated Glycoprotein*
MARCO	*Macrophage Receptor with Collagenous structure*
MART1	*Melanoma Antigen Recognized by T-cell 1*
MAT	*Microscopic Agglutination Test* (leptospire)
MBP	*Myelin Basic Protein*
MCP-1	*Monocyte Chemotactic Protein 1*
MDP	Muramyl dipeptide
MEWDS	*Multiple Evanescent White Dots Syndrome*
MHC	*Major histocopatibility complex*
MIC2	*Microneme Protein 2*
MICA	*Major histocopatibility complex class I Chain-related gene A*
MICI	Maladies inflammatoires cryptogénétiques (ou chroniques) de l'intestin
MIP-1	*Macrophage Inflammatory Protein 1*
MLST	*Multilocus Sequence Typing*
MMP	*Matrix Metalloproteinase*
MOG	*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*
MPO	Myéloperoxydase
MSH	*Melanocyte-Stimulating Hormone*
mTOR	*Mammalian Target of Rapamycin*
MTP	Muramyltripeptide
MUM1	*Multiple Myeloma Oncogene 1*
MYOC	Myociline

N

nAChR	*Nicotinic acetylcholine receptors*
NANA	*Nuclear-Associated Neutrophil Antibodies*
NBD	*Nucleotide Binding Domain*
NFAT	*Nuclear Factor of Activated T cells*
NF-κB	*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
NIA	Néphrite interstitielle aiguë
NK	*Natural Killer*
NKT	*Natural Killer T cells*
NLR	*Nucleotide-binding domain and Leucine-rich Repeat containing gene family*
NLRC	*NLR CARD domain containing*
NLRP3	*NLR family Pyrin domain containing 3*
NNISS	*National Nosocomial Infections Surveillance System*



NOD	*Non Obese Diabetic* (souris NOD), *Nucleotide-binding and Oligomerization Domain* (récepteurs NOD-like) (selon contexte)
NOIAA	Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë
NOMID	*Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*

O

OBVR	Occlusion d'une branche veineuse rétinienne

P

PAF	*Platelet Activating Factor*
PAMP	*Pathogen-Associated Molecular Patterns*
PAS	Acide périodique-réactif de Schiff
PCP	*Pneumocystis carinii Pneumonia*
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PD-1	*Programmed Death 1*
PEI	Polyéthylènimine
PGA	Acide polyglycolique
PIC	*Punctate inner choroiditis*
PIO	Pression intraoculaire
PLA	Acide polylactique
PLGA	Acide polylactique coglycolique
PLP	Protéine protéolipidique
PMMA	Polyméthylméthacrylate
POE	Polyorthoesters
PORN	*Progressive Outer Retinal Necrosis syndrome*
PPR	*Pattern Recognition Receptors*
PSGL-1	*P-Selectine Glycoprotein Ligand 1*
PVA	Alcool polyvinylique

Q

QTL	*Quantitative Trait Loci*

R

RAFT	*Rapamycin and FKBP Target*
RAG	*Recombination-Activating Gene*
RATIO	Recherche sur les anti-TNF et infections opportunistes
RFLP	*Restriction Fragment Length Polymorphism*
RNP	Ribonucléoproteines
RPE65	*Retinal Pigment Epithelium-specific protein 65 kDa*
RPR	*Rapid Plasma Reagin*
RT-PCR	*Reverse transcriptase-PCR*

S

SAG1	*Surface Antigen 1*
SCID	*Severe Combined Immune Deficiency*
SMAC	*Supramolecular Adhesion Complex*
SNP	*Single Nucleotide Polymorphisms*
SOCS	*Suppressors Of Cytokine Signaling*
SSA	*Sjögren's syndrome A* (antigène Ro)
SSB	*Sjögren's syndrome B* (antigène La)
SUN	*Standardization of Uveitis Nomanclature*

T

TAP	*Transporter associated with antigen processing*
TASS	*Toxic Anterior Segment Syndrome*
T-bet	*T-box expressed in T cells*
TCR	*T Cell Receptor*
TECDS	*Toxic Endothelial Cell Destruction Syndrome*
TEFI	*Topical Endoscopic Fundus Imaging*
TGF	*Transforming Growth Factor*
TIGR	*Trabecular meshwork Inducible Glucocorticoid Response protein*
TINU	*TubuloInterstitial Nephritis and Uveitis syndrome*
TLR	*Toll-Like Receptors*
TM	Tropomyosine
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TORCH	*TOxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*
TPHA	*Treponema pallidum Hemagglutination Assay*
TPO	Thyroperoxydase
TRAIL	*Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand*
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TRP	*Tyrosinase-Related Protein*
TSH	*Thyroid Stimulating Hormone*
TSP/HAM	*Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy*
TTR	Transthyrétine
TULP-1	*Tubby-Like Protein 1*
TUNEL	*TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase)-mediated dUTP Nick-End Labeling*
TYR	Tyrosinase

U

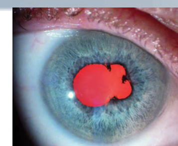
UAE	Uvéite auto-immune expérimentale
UIE	Uvéite induite par endotoxine

V

VCAID	*Vitreous Cavity-Associated Immune Deviation*
VCAM-1	*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*
VDRL	*Venereal Disease Research Laboratory*
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
VFQ	*Visual Function Questionnaire*
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIP	*Vasoactive Intestinal Peptide*
VLA-4	*Very Late Antigen 4*
VPP	Valeur prédictive positive
VZV	*Varicella-zoster virus*

Z

ZO	*Zonula Occludens Proteins*



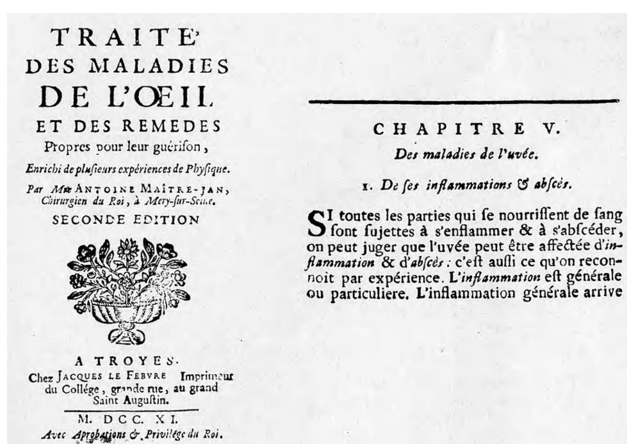
Historique

A.-C. Martenet

À première vue, l'histoire de l'uvéite ne devrait guère remonter à plus de deux siècles, puisqu'avant l'invention de l'ophtalmoscope on ne pouvait examiner l'intérieur de la cavité oculaire chez le sujet vivant. Et, en effet, les inflammations endogènes et souvent très graves de la tunique vasculaire de l'œil ne sont que rarement évoquées par les Anciens. Pourtant, on en trouve mention dans le papyrus d'Ebers et surtout chez Hippocrate qui, dans son texte *Sur les épidémies*, donne même une description assez exacte du syndrome de Behçet : « [...] une sorte de maladie fébrile avec des aphtes buccaux et d'autres ulcères, une grave ophtalmie menant à la cécité, cependant que les symptômes cérébraux de cette affection peuvent être mortels. » Cette maladie oculaire aiguë serait la conséquence d'un afflux de « mauvais sucs tissulaires » dans le globe. En guise de traitement, on recommandait une saignée à la tempe et, pour des troubles plus chroniques, des bains oculaires. Un peu après, les Romains ont donné des gouttes, qu'ils dénommaient collyres.

L'anatomie de la tunique vasculaire de l'œil était alors mal connue, bien que son nom d'uvée — en raison de sa ressemblance avec un grain de raisin (latin *uva*) — remonte bien à l'Antiquité. Surtout, son énorme vascularisation reste ignorée jusqu'au XVI[e] siècle, puisque même Félix Platter, le naturaliste bâlois qui avait étudié la médecine à Montpellier, prétendait qu'il n'y avait pas de vaisseaux à l'intérieur de l'œil.

Les textes sur les maladies de l'uvée n'apparaissent pratiquement qu'au XVIII[e] siècle. En 1707, Antoine Maître-Jan, chirurgien du Roi à Mery-sur-Seine, publie son *Traité des maladies de l'œil et des remèdes propres pour leur guérison* (fig. 1). Au chapitre V « Des maladies de l'uvée », premier alinéa, il écrit : « Si toutes les parties qui se nourrissent de sang sont sujettes à s'enflammer et s'abcéder, on peut juger que l'uvée peut être affectée d'inflammations et d'abcez *[sic]* ; c'est aussi ce que l'on reconnaît par expérience. Quand cette inflammation est à la partie antérieure de cette membrane, je veux dire à l'iris, elle paraît au travers de la cornée transparente, comme une tache rougeâtre ; et quand elle est vers la partie postérieure, on ne la peut distinguer, et il n'y a que la difficulté de voir, et la douleur que le malade souffre, qui la pourraient faire soupçonner. » En 1736, Charles de Saint-Yves, qui travaillait à Saint-Lazare à Paris, décrit, dans son *Nouveau traité des maladies des yeux*, « [...] une onzième espèce d'ophtalmie, dans laquelle des parties intérieures de l'œil sont enflammées, à savoir la choroïde conjointement avec l'uvée. Dans cette maladie, la conjonctive n'est que légèrement enflammée. Il y a larmoiement et de la difficulté à soutenir la lumière jointe à des douleurs vives vers le sommet de la tête et des tempes, et la pupille se trouve rétrécie. » Il faut attendre ensuite le XIX[e] siècle, car le terme d'iritis n'aurait été employé pour la première fois qu'en 1801 par Schmidt à Vienne, celui de cyclite par Auguste Bérard à La Pitié en 1844. Mais, après sa thèse en 1833, Sichel publie déjà en 1834 dans la *Gazette médicale de Paris*, ses « Propositions générales d'ophtalmologie, suivies de l'histoire de l'ophtalmie rhumatismale », où il décrit les symptômes de l'inflammation de l'iris et soupçonne des relations entre cette inflammation intraoculaire et une maladie des articulations. Il pense même pouvoir distinguer des réponses caractéristiques diverses de la tunique irienne à la tuberculose, la syphilis, la goutte, etc. !



TRAITE
DES MALADIES
DE L'ŒIL
ET DES REMEDES
Propres pour leur guérison,
Enrichi de plusieurs expériences de Physique.
Par Mre ANTOINE MAÎTRE-JAN, *Chirurgien du Roi, à Mery-sur-Seine.*
SECONDE EDITION

A TROYES.
Chez JACQUES LE FEBVRE Imprimeur du Collége, grande rue, au grand Saint Augustin.
M. DCC. XI.
Avec Aprobations & Privilége du Roi.

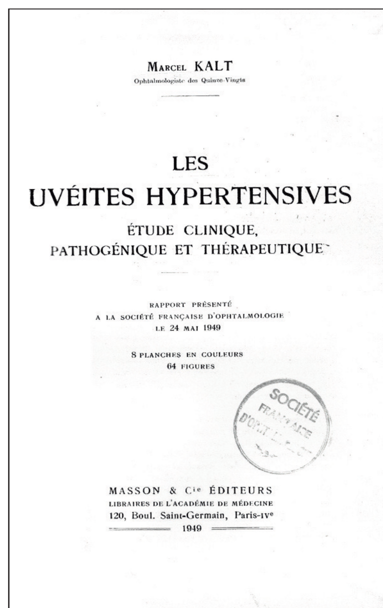
CHAPITRE V.
Des maladies de l'uvée.
1. *De ses inflammations & abscès.*

SI toutes les parties qui se nourrissent de sang sont sujettes à s'enflammer & à s'abscéder, on peut juger que l'uvée peut être affectée d'*inflammation* & d'*abscès* : c'est aussi ce qu'on reconnoit par expérience. L'*inflammation* est générale ou particuliere. L'inflammation générale arrive

Fig. 1 **A. Maître-Jan.** *Traité des maladies de l'œil et des remèdes propres pour leur guérison. Enrichi de plusieurs expériences de physique.* J. Le Febvre, Troyes, 1707. Seconde édition : 1711.

Les progrès suivants seront amenés par d'autres que des ophtalmologistes. En 1851, Hermann Helmholtz, physicien et physiologiste allemand, a développé l'ophtalmoscope. Quelques décennies plus tard, au début du XX[e] siècle, l'apparition, grâce à Allver Gullstrand, de la lampe à fente permet enfin la biomicroscopie, non seulement des segments antérieurs, mais surtout de la cage vitréenne, de la rétine et de la choroïde. Gullstrand était un médecin suédois travaillant sur l'optique physique et la physiologie des dioptries ; ceci lui a valu le prix Nobel de médecine en 1911.

L'examen clinique permettant enfin un diagnostic précis des diverses formes d'uvéites, dont les uvéites hypertensives (Kalt, rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 1949, fig. 2), on s'est naturellement intéressé à leur étiologie. Dès 1943, Verrey fait des ponctions d'humeur aqueuse. Il n'y trouve bien sûr que très rarement des bactéries, et seulement dans des uvéites exogènes faisant suite à des traumatismes ou des opérations, mais il


Marcel KALT
Ophtalmologiste des Quinze-Vingts

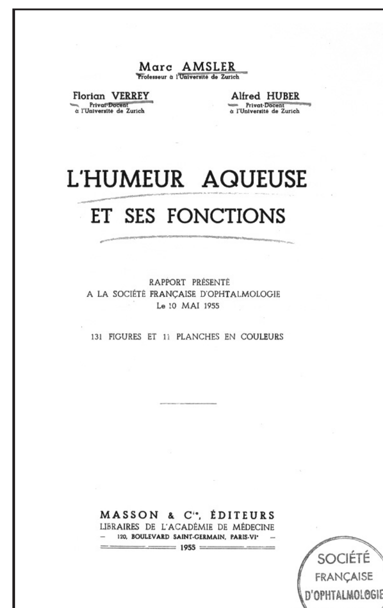
LES
UVÉITES HYPERTENSIVES
ÉTUDE CLINIQUE,
PATHOGÉNIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

RAPPORT PRÉSENTÉ
A LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE
LE 24 MAI 1949

8 PLANCHES EN COULEURS
64 FIGURES

MASSON & Cie ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boul. Saint-Germain, Paris-VIe
1949

Fig. 2 **M. Kalt.** *Les uvéites hypertensives : étude clinique, pathogénique et thérapeutique.* Rapport présenté à la Société Française d'Ophtalmologie le 24 mai 1949. Masson, Paris, 1949.


Marc AMSLER
Professeur à l'Université de Zurich
Florian VERREY — Privat-Docent à l'Université de Zurich
Alfred HUBER — Privat-Docent à l'Université de Zurich

L'HUMEUR AQUEUSE
ET SES FONCTIONS

RAPPORT PRÉSENTÉ
A LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE
Le 10 MAI 1955

131 FIGURES ET 11 PLANCHES EN COULEURS

MASSON & Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VIe
1955

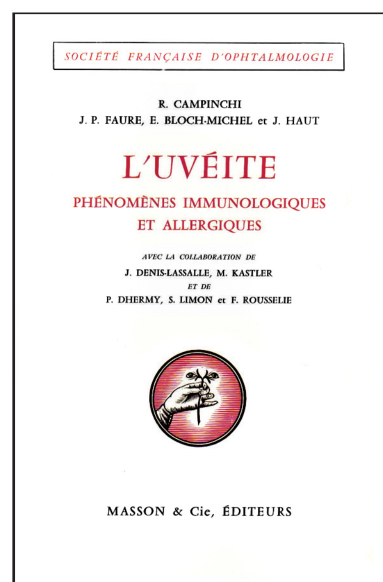
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE

Fig. 3 **M. Amsler.** *L'humeur aqueuse et ses fonctions.* Rapport présenté à la Société Française d'Ophtalmologie le 10 mai 1955. Masson, Paris, 1955.

observe des cellules sanguines diverses et, évidemment, en nombre accru. À sa suite, Goldmann et Witmer, dès 1954, commencent à titrer les anticorps spécifiques dans l'humeur aqueuse et à en chercher une production locale, intracamérulaire, par des titrations comparées dans le sérum et l'humeur aqueuse. En 1955, Amsler présente au congrès de la Société Francaise d'Ophtalmologie son rapport *L'Humeur aqueuse et ses fonctions* (fig. 3). À cette époque paraît le livre magistral d'Alan Woods, du Wilmer Institute à l'université Johns Hopkins à Baltimore, *Endogenous uveitis* (1956), où il distingue les uvéites granulomateuses, causées secondairement par des agents microbiologiques, des non granulomateuses, liées à des traumatismes physiques, allergiques, etc.

Entre 1960 et 1970, l'uvéite intéresse de très nombreux chercheurs et cliniciens : Hogan, Kimura et, surtout, O'Connor pour la toxoplasmose à San Francisco, Brockhurst, Schepens, Maumenee et bientôt Gass dans l'est des États-Unis. Silverstein amène le concept d'uvéites primaire et secondaire ; Böke présente son livre *Immunopathologie des Auges* ; enfin, en France, le rapport *L'uvéite* de Campinchi, Faure, Bloch-Michel et Haut est publié (fig. 4).

Toujours dans les années soixante et soixante-dix, la recherche concernait encore beaucoup la microbiologie — on cherchait toujours aux uvéites une étiologie surtout bactérienne ou virale. Parmi ces agents pathogènes, outre la tuberculose, il ne faut pas oublier la place qu'a tenue jusque dans les années quatre-vingt la toxoplasmose. Ce parasite a été découvert probablement vers 1900 au Japon, mais ce sont Nicolle et Manceaux qui, en 1908, l'ont trouvé chez un rongeur nord-africain, le gondi, ce qui lui a donné son nom définitif de *Toxoplasma gondii*. La maladie qu'il cause a d'abord été considérée comme congénitale ou néonatale ; la première description touchant l'œil est celle de Janku à Prague en 1923, concernant un garçonnet mort aveugle et hydrocéphale à trois mois avec une affection oculaire granulomateuse et des toxoplasmes dans la rétine. La toxoplasmose a beaucoup et longtemps intéressé entre autres Perkins à Londres, O'Connor à San Francisco et bien d'autres, mais aussi des Français dont Couvreur et Desmonts. Ce sont eux, je crois, qui ont propagé l'idée que la transmission au bébé se fait si la mère a son premier contact avec


SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE

R. CAMPINCHI
J. P. FAURE, E. BLOCH-MICHEL et J. HAUT

L'UVÉITE
PHÉNOMÈNES IMMUNOLOGIQUES
ET ALLERGIQUES

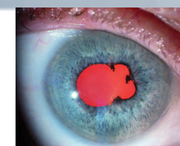
AVEC LA COLLABORATION DE
J. DENIS-LASSALLE, M. KASTLER
ET DE
P. DHERMY, S. LIMON et F. ROUSSELIE

MASSON & Cie, ÉDITEURS

Fig. 4 **R. Campinchi, J.-P. Faure, E. Bloch-Michel et J. Haut.** *L'Uvéite : Phénomènes immunologiques et allergiques.* Rapport présenté à la Société Française d'Ophtalmologie le 5 mai 1970. Masson, Paris, 1970.

la maladie pendant la grossesse. Pendant longtemps, on a incriminé la toxoplasmose dans 4 % à 10 % des uvéites, surtout dans des choroïdites et donc surtout chez les enfants, mais dans à peine 1 % des uvéites chez l'adulte. L'épidémiologie de la maladie a été largement étudiée par Belfort et son groupe au Brésil, où la maladie est encore fréquente.

Parmi les virus, ceux qui peuvent être responsables d'uvéites sont surtout l'herpès simple et le virus de la varicelle et du zona. En 1964, nous avons créé un modèle d'uvéite chez le lapin, où l'injection d'herpès dans une chambre antérieure provoquait une



iridocyclite dans l'œil injecté (avec isolation possible du virus) et une uvéite postérieure (sans présence virale) dans l'œil adelphe. Ce modèle a été repris, chez la souris, entre autres par Atherton et Vann et, plus tard, par Zierhut et Foster. Ils y ont principalement étudié le rôle respectif des diverses populations lymphocytaires, CD4 *helper* et CD8 suppresseurs/cytotoxiques. Ceci montre que l'intérêt des scientifiques était enfin passé de la question de l'étiologie à celle, bien plus importante, de la pathogénie de cette affection oculaire. On a donc cherché le rôle d'autoanticorps, d'abord avec des extraits de cristallin : on a pu en effet trouver une élévation des anticorps anticristalliniens, surtout dans la chambre antérieure, dans une uvéite expérimentale — principalement chez les animaux inoculés simultanément avec des protéines cristalliniennes et du virus herpétique — et même chez quelques patients. Cette uvéite phacoanaphylactique a été largement étudiée par Kraus-Mackiw. Puis, on a pensé à un autoantigène uvéal ; ceci n'était pas vraiment nouveau : Elschnig, en 1910 déjà, avait soupçonné un rôle du pigment uvéal dans la genèse de l'ophtalmie sympathique. Aronson a travaillé sur ce sujet, montrant une absence de réponse chez des animaux albinos. Nous avons aussi tenté de préparer un antigène en broyant de l'uvée, sans grand succès. C'est alors que Wacker, dès 1965 aux États-Unis, puis Faure et de Kozak en France ont isolé des autoantigènes incomparablement plus intéressants, le fameux antigène rétinien soluble, le *S-Antigen* de l'EAU (*Experimental Autoimmune Uveitis*) et, un peu plus tard, l'IRBP (*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein*). Nous avons remarqué alors que notre préparation d'uvée contenait des débris de segments externes des cellules rétiniennes ! Ces autoantigènes rétiniens ont permis d'innombrables travaux expliquant la genèse et l'évolution des uvéites, le rôle des immunités humorale et cellulaire, celui des diverses populations lymphocytaires et le cas spécial que représente l'apparition d'une inflammation dans la chambre antérieure, en raison de son statut par rapport au système vasculaire général. Streilein et Kaplan ont développé le concept du privilège immunologique de la chambre antérieure, ou *Anterior Chamber-Associated Immune Deviation* (ACAID) : parce qu'un antigène introduit dans la chambre antérieure n'arrive que lentement dans le circuit sanguin, il se produit, à condition toutefois que la rate soit intacte, une suppression spécifique de l'immunité cellulaire tardive, comme si l'œil voulait passer un compromis avec le système immunitaire pour éviter une destruction du tissu « *innocent bystander* ».

Pendant cette même période des années soixante et soixante-dix, la compréhension du système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) a aussi ouvert la voie à de nouvelles connaissances sur d'autres aspects des uvéites, génétiques cette fois. En 1958, J. Dausset avait défini le premier antigène leucocytaire humain et, bientôt, beaucoup d'entre eux furent reconnus comme jouant un rôle important dans le rejet de greffes. Plusieurs gènes *HLA* sont bien connus des ophtalmologistes, le B27 dans l'uvéite antérieure de la spondylarthrite ankylosante (décrite par Bechterew à la fin du XIXe siècle), le B51 dans le Behçet, l'A29 dans la choriorétinopathie de type *birdshot*. Ces progrès de l'immunopathologie de l'œil sont présentés dans le rapport de 1988 de la Société Française d'Ophtalmologie, coordonné par J.-P. Faure (fig. 5).

Pendant que tous ces chercheurs se penchaient sur la genèse et les réactions immunes impliquées dans les uvéites, on s'occupait aussi de l'épidémiologie de la maladie et de ses aspects cliniques. En 1979, sous l'égide de Schlaegel, O'Connor et Sugiura, à Jouy-en-Josas, nous étions une petite vingtaine d'ophtalmologistes du monde entier à fonder l'*International Uveitis Study Group* qui, sous la présidence de Bloch-Michel, a établi pour le diagnostic et l'évolution des diverses formes d'uvéite des critères de classification, qui furent acceptés par l'*International Council of Ophthalmology* et

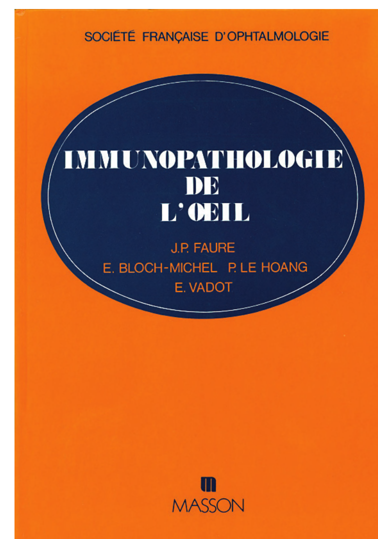


Fig. 5 **Faure J.-P., Bloch-Michel E., LeHoang P., Vadot E.** ***Immunopathologie de l'œil.*** **Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris, 1988.**

publiés dans divers grands journaux au début des années quatre-vingt. Dans les dernières années du XXe siècle et dans les derniers congrès sur les uvéites, entre 1992 et 2006, on a développé de nouvelles possibilités d'examens diagnostiques, qui permettent une évaluation beaucoup plus précise de l'étiologie et des divers stades de la maladie.

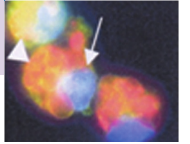
Pour terminer, penchons-nous enfin sur l'historique de la thérapeutique des uvéites. Nous avons déjà noté que, dans l'Antiquité, on faisait des saignées à la tempe, des bains oculaires et des collyres. Je n'ai trouvé nulle part mention de l'atropine dans cette période, et pourtant je croyais que les anciennes égyptiennes se dilataient ainsi les pupilles pour avoir de plus beaux yeux !... Même au XVIIIe siècle, on n'en parle pas : Maître-Jan prépare des collyres avec diverses fleurs, auxquelles il ajoute du lait de femme ou de vache, pour les abcès de la choroïde ; pour le traitement général, il recommande lavements et purgation. Saint-Yves fait des compresses avec un mélange de romarin, sauge, hysope et roses, le tout bouilli dans du vin rouge ; si la cornée est blanche, on peut faire couler cette liqueur dans l'œil et, en cas de suppuration, on y ajoute du camphre. Il faut attendre Sichel pour trouver l'usage de la belladone en gouttes « s'il s'agit d'obtenir temporairement une dilatation pupillaire [...] ou afin que l'iris ne contracte pas des adhérences avec le tissu voisin ». En cas de photophobie et quand il s'agit de diminuer la sensibilité de la rétine, on prescrit quatre à huit fois par jour des frictions sur le front, les tempes, etc. à l'aide d'un extrait de belladone sans fécule. Le traitement général reste plus ou moins celui des siècles précédents... la purification de l'intestin restant au premier plan ! Mais, peu à peu, on va y ajouter le traitement de la tuberculose, souvent impliquée à tort ou à raison, par exemple par des cures d'altitude, puis l'ablation chirurgicale de foyers infectieux suspects, tels qu'amygdales ou dents ; enfin, il va y avoir des adeptes, presque jusqu'à nos jours, de bains dans la mer Morte. Dans les années trente, on a même injecté le sang du patient dans la chambre antérieure après paracentèse, avant d'irradier avec des rayons bêta ou gamma ou même des rayons X.

Les antibiotiques, puis les antiviraux n'ont bien évidemment guère été utiles, à part dans les uvéites herpétiques ou associées au

zona. Il a donc fallu attendre l'avènement de la cortisone et de ses dérivés pour pouvoir enfin juguler cette inflammation endoculaire souvent chronique et si difficile à guérir. Presque simultanément apparurent les cytostatiques et il est intéressant de noter que leur utilisation a même précédé celle des stéroïdes : en effet, c'est déjà en 1951 et 1952 que Roda-Perez traite d'abord un puis quatre cas d'uvéites chroniques avec du gaz moutarde avec des résultats tout à fait satisfaisants. Wong a aussi utilisé le méthotrexate en 1965. Pourtant, Duke-Elder écrivait encore en 1966 : « *The cytotoxic drugs may be used for their suppressive effect on ocular inflammation* […] *but, owing to their rigorous and unpleasant systemic reactions and the somewhat irregular therapeutic results, they have never gained widespread popularity.* » Mais les cytostatiques ont tout de même été très employés tout au long des trente dernières années du XXe siècle : le méthotrexate, l'azathioprine, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil, la cyclophosphamide. Enfin, depuis une quinzaine d'années, on essaie d'influencer la réaction immune par des thérapeutiques immunomodulatrices, au moyen, par exemple, d'interféron ou d'inhibiteurs du TNFα, tels que l'infliximab par exemple.

De grands progrès ont également été réalisés dans le traitement des nombreuses complications des uvéites, surtout le glaucome et la cataracte, qui bénéficient maintenant d'une chirurgie très performante, de même que les complications rétiniennes de la maladie.

L'histoire de l'uvéite montre donc toujours une grande activité, tant chez les cliniciens que les chercheurs, et nous en sommes tous heureux. Car ceux qui nous ont précédés ont vécu de graves déceptions, quand ils devaient se résoudre à voir leurs malades aboutir malgré tous leurs efforts à un reste fonctionnel misérable ou même à la cécité. Heureusement, clinique et recherche amènent aujourd'hui de nouvelles idées qui permettront un jour, peut-être proche, de maîtriser cette grave maladie. C'est donc sur un constat optimiste que je termine cette petite excursion historique, laissant la plume au professeur Brézin et à son équipe, dont le travail, j'en suis certaine, fera date.



Chapitre 1

Immunologie générale

J.-B. Daudin, D. Monnet, F. Batteux

I – Système immunitaire normal

L'immunologie étudie les réactions d'un organisme vivant à l'introduction de substances étrangères. La réaction immunitaire physiologique vise à éliminer les agents étrangers : elle assure donc la défense de l'organisme contre les infections ou les tumeurs et peut être stimulée par une vaccination.

Un certain nombre de maladies résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Il peut s'agir d'un déficit de la réponse, comme dans le cas des déficits immunitaires congénitaux ou acquis, ou d'un excès de réponse immunitaire comme au cours des maladies allergiques ou des maladies auto-immunes. Enfin, il existe un domaine de l'immunopathologie entièrement créé par l'homme : c'est la réaction immunitaire qui entraîne le rejet des greffes.

On distingue deux formes de réponses immunitaires, la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Comme son nom l'indique, elle se met en place rapidement et spontanément, sans nécessité de contact préalable avec l'agent étranger. Elle repose sur des effecteurs cellulaires et humoraux qui reconnaissent des motifs communs aux différents agents pathogènes. Il s'agit d'une réponse transitoire qui n'engendre pas de mémoire immunitaire, c'est-à-dire qu'une fois la réponse terminée, il ne reste aucune trace de la rencontre avec l'agent qui l'a suscitée. Certains des acteurs cellulaires de l'immunité innée une fois activés vont jouer un rôle déterminant dans le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives. Ces cellules qui constituent le lien entre les deux types de réponses sont les cellules dendritiques.

L'immunité adaptative repose sur l'action coordonnée de différents types de cellules fonctionnellement distinctes. On distingue les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes B qui produisent les anticorps et différentes catégories de lymphocytes T, cytotoxiques ou auxiliaires, qui produisent des facteurs solubles dénommés cytokines et expriment à leur surface des molécules intervenant dans la coopération cellulaire.

Le dénominateur commun aux principales réactions immunitaires adaptatives — qui les distingue des réponses innées — est leur spécificité pour la substance étrangère qui l'a induite, qu'on nomme également substance antigénique.

Les antigènes sont capables d'induire une réponse immunitaire adaptative puis de réagir spécifiquement avec le produit de cette réaction : anticorps ou lymphocyte T sensibilisés. Chaque clone lymphocytaire B ou T exprime à sa surface un récepteur pour l'antigène unique, spécifique d'un antigène particulier, et dont la synthèse a lieu au cours du développement des lymphocytes B et T dans les organes lymphoïdes centraux que sont la moelle osseuse hématopoïétique pour les lymphocytes B et le thymus pour les lymphocytes T. Au niveau de ces organes centraux, des réarrangements somatiques de fragments de gènes codant les différents domaines des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes B et T vont générer une très grande diversité de récepteurs. Ce sont les recombinaisons somatiques qui constituent la base moléculaire de la diversité du répertoire des lymphocytes B et T.

Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes sous forme de fragments peptidiques liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et présentés à la surface de cellules spécialisées nommées cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes B, en revanche, sont capables de reconnaître les antigènes sous forme native grâce à leur immunoglobuline de surface qui tient lieu de récepteur pour l'antigène. Le lymphocyte B peut, après activation et transformation en plasmocytes, produire des anticorps dont la spécificité pour l'antigène est identique à celle de l'immunoglobuline de surface. Il existe cinq classes d'anticorps, IgG, IgA, IgM, IgD et IgE, qui diffèrent par leur structure et leurs fonctions.

Immunité innée

L'immunité innée constitue la première barrière de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Faisant intervenir des acteurs rapidement disponibles (tableau 1-I), elle permet de contrôler la plupart des infections courantes chez l'individu sain.

D'une manière schématique, on peut distinguer cinq constituants ou effecteurs majeurs de l'immunité innée, qui vont s'articuler de manière consécutive pour aboutir à l'élimination du micro-organisme. La barrière physique constituée par les cellules épithéliales bordant les surfaces en contact avec les pathogènes est le premier rempart dressé par l'immunité innée. Cette barrière est constituée de la peau et des muqueuses. La sécrétion de liquides biologiques comme le mucus, la salive ou les larmes constitue également un élément protecteur par son action mécanique et par son contenu en substances chimiques. À titre d'exemple, on peut

Tableau 1-I – Acteurs de l'immunité innée.

Barrières physiques	Cellules épithéliales et leurs jonctions serrées (peau, muqueuses)	
	Liquides biologiques (larmes, salive, mucus, surfactant)	
	Enzymes et peptides antimicrobiens (lysozyme, défensines…)	
Effecteurs cellulaires	Macrophages tissulaires (cellules phagocytaires résidentes)	Reconnaissance de motifs conservés (PAMP, LPS…) par des récepteurs spécifiques PPR (TLR, mannose-R, *scavengers*-R…) et destruction des pathogènes (phagocytose)
		Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNFα), facteurs de croissance, chimiotactiques et vasculaires (bradykinine…), médiateurs lipidiques de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines)
		Phase vasculaire de l'inflammation et afflux de polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) d'origine sanguine : amplification de la réaction inflammatoire locale
	Polynucléaires neutrophiles	Puissantes capacités de phagocytose et de bactéricidie
	Cellules dendritiques	Cellules présentatrices d'antigènes
	Cellules NK	Activité cytolytique sur des cibles dépourvues de molécules du CMH de classe I (récepteurs KIR et KAR)
		Activité cytolytique dépendante des anticorps (ADCC)
Effecteurs solubles	Activation des protéines du complément	Formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) : destruction de pathogènes ou de cellules infectées
		Liaison aux récepteurs du complément (CR1, CR3) sur les phagocytes : opsonisation des pathogènes et élimination des complexes immuns
		Fonction pro-inflammatoire : anaphylatoxines (C3a, C5a) et recrutement des phagocytes
	Interférons de type I (produits par une sous-population de cellules dendritiques dites plasmacytoïdes, d'origine lymphoïde)	Activité antivirale
	Protéines de l'inflammation (pentraxines : CRP)	Opsonisation, activation du complément

citer le lysozyme et la phospholipase A2 présents dans les larmes et qui exercent une action inhibitrice de la croissance de certains micro-organismes.

Les micro-organismes pathogènes qui réussissent à franchir la barrière épithéliale vont coloniser les tissus cibles, où leur présence est rapidement détectée par des effecteurs cellulaires et humoraux. Les cellules sont principalement des phagocytes résidents des tissus, en majorité des macrophages. Les macrophages possèdent une machinerie intracellulaire dont le but est d'ingérer et de détruire, au sein de vésicules spécialisées, les pathogènes qu'ils auront phagocytés. Mais ce n'est pas là leur seule fonction : les macrophages vont aussi produire des médiateurs solubles, comme les cytokines et les chimiokines aux propriétés pro-inflammatoires et chimiotactiques. C'est la phase vasculaire de l'inflammation.

PHASE VASCULAIRE

Parmi les effecteurs humoraux qui entrent en jeu rapidement après la pénétration du pathogène dans les tissus, on trouve les protéines du complément (fig. 1-1). Le système du complément est constitué de protéines plasmatiques qui s'activent en cascade pour aboutir à l'opsonisation et à la destruction du pathogène, ainsi qu'à la libération de facteurs chimiotactiques et pro-inflammatoires comme les anaphylatoxines C3a et C5a.

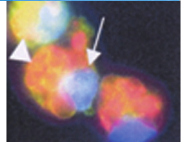
D'autres facteurs chimiotactiques résultent de l'activation de la coagulation liée aux lésions vasculaires générées par la pénétration du pathogène. La formation du clou hémostatique induit l'activation de la coagulation, dont certains produits comme la fibrine, la kallikréine, le kininogène et la bradykinine ont des propriétés vasoactives et chimiotactiques. De même, l'agrégation des plaquettes active la phospholipase A2 qui agit sur les phospholipides de la membrane plaquettaire pour libérer de l'acide arachidonique qui sera transformé par les cyclo- et lipo-oxygénases en prostaglandines, leucotriènes et PAF (*Platelet Activating Factor*) qui possèdent aussi des propriétés chimiotactiques pour les monocytes et les polynucléaires. Ces produits agissent directement sur les vaisseaux pour favoriser la vasodilatation, et sur les cellules endothéliales pour y induire l'expression de molécules d'adhérence et modifier la perméabilité vasculaire. L'ensemble de ces phénomènes favorise la migration des cellules au sein du tissu cible de l'infection.

PHASE CELLULAIRE

À cette phase vasculaire fait suite la phase cellulaire de l'inflammation, correspondant initialement à l'activation locale des macrophages tissulaires résidents qui reconnaissent les micro-organismes pathogènes grâce à un système de récepteurs dénommés PPR (*Pattern Recognition Receptors*) (fig. 1-1). Ces récepteurs reconnaissent des motifs conservés et répétés à la surface des micro-organismes, nommés PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*). Ces motifs n'étant pas exprimés par les cellules eucaryotes, ils permettent aux cellules de l'immunité innée de distinguer les constituants propres de l'organisme (le soi), des pathogènes (le non-soi). Les PPR exprimés à la surface du macrophage sont de plusieurs types :

– certains, comme les récepteurs de la famille des intégrines (CD11b, c/CD18), les récepteurs de mannose, les « *scavengers* » (CD36, MARCO) sont impliqués dans la phagocytose des pathogènes ;

– d'autres ont un rôle d'activation des macrophages comme les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines ou les récepteurs TLR (*Toll-Like Receptors*). Il existe treize TLR codés par des gènes en configuration germinale (tableau 1-II). Les récepteurs TLR sont activés par des motifs bactériens spécifiques de chaque type de TLR. L'activation aboutit à la transduction d'un signal activateur intracellulaire médié par des molécules adaptatrices, dont le prototype est MyD88, et qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription impliqués dans la production de cytokines tels que les IRF (*Interferon Regulating Factors*) ou NF-κB.



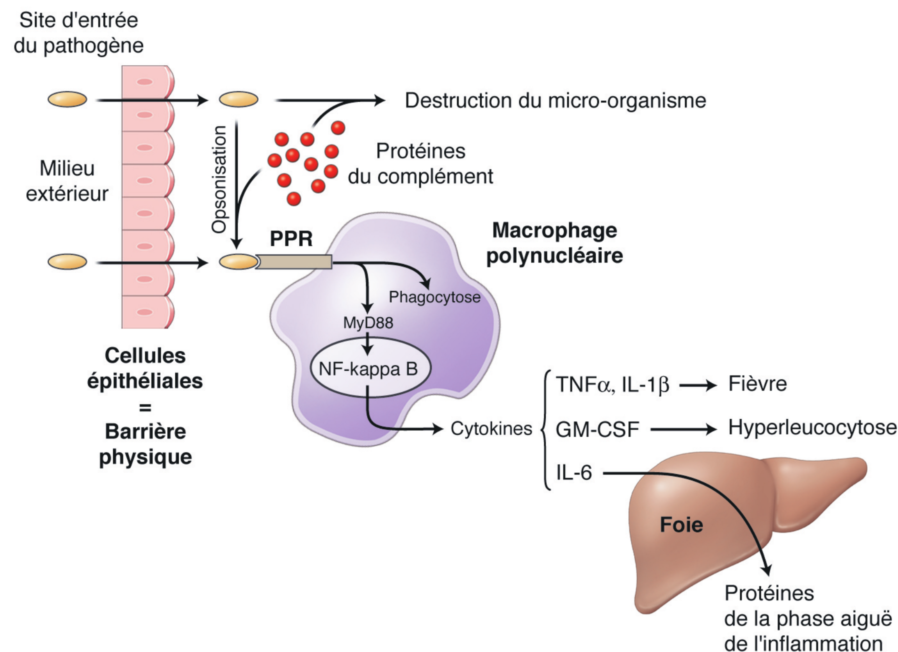


Fig. 1-1 *Phagocytose du pathogène et initiation de la réaction inflammatoire.*

Tableau 1-II – Les récepteurs *Toll-like* (TLR) et leurs ligands.

TLR	Cellules	Ligands	
		Motifs reconnus	Agents
TLR1	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes	Lipopeptides tri-acétylés	Bactéries
TLR2	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	Divers glycolipides, diverses lipoprotéines, peptidoglycanes, HSP70, ADN viral double brin	Bactéries à gram positif, cellules de l'hôte, agents fongiques, virus
TLR3	Cellules dendritiques, lymphocytes B		Virus
TLR4	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes, épithélium intestinal	Lipopolysaccharides Diverses HSP, autres molécules (hôte)	Bactéries à gram négatif Bactéries et cellules de l'hôte
TLR5	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, épithélium intestinal	Flagelline	Bactéries
TLR6	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	Diverses lipoprotéines	Mycoplasme
TLR7	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes B	ARN viral simple brin Imidazoquinoline, loxoribine, broprimine	Virus Composés synthétiques
TLR8	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	ARN simple brin	Virus Autre ?
TLR9	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes B	Motifs CpG déméthylés de l'ADN	Bactéries

L'activation des récepteurs présents à la surface du macrophage a deux conséquences :

– la première est l'élimination du micro-organisme par phagocytose ou par destruction via la production de formes réactives de l'oxygène ou de peptides antibactériens ;

– la seconde est le recrutement rapide de nouveaux effecteurs cellulaires initialement absents du site de l'infection, comme les polynucléaires neutrophiles et les monocytes.

Le recrutement de nouveaux effecteurs cellulaires est lié à la production de facteurs chimiotactiques : prostaglandines, leukotriènes, PAF, chimiokines qui attirent les cellules, et de cytokines pro-inflammatoires qui favorisent l'activation endothéliale et le passage trans-endothélial des leucocytes (transcytose). Une fois recrutés localement, les polynucléaires neutrophiles, qui expriment également des PPR à leur surface, vont être activés *in situ* et vont contribuer à l'élimination des micro-organismes soit en les ingérant soit en produisant des facteurs cytotoxiques solubles. De plus, les neutrophiles synthétisent des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires, amplifiant ainsi le recrutement cellulaire local.

LES ACTEURS DE L'INITIATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les initiateurs de l'orientation des réponses immunitaires sont les signaux PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, signaux microbiens) et DAMP (*Danger-Associated Molecular Patterns*, signaux de danger) reçus par les récepteurs de motifs des cellules qui initient aussi bien les réponses immunitaires innées qu'adaptatives. Les PAMP, structures caractéristiques de certaines familles de micro-organismes, apportent l'information sur le type de micro-organisme rencontré. Les DAMP sont produits par les premières cellules de l'hôte en contact avec le micro-organisme et/ou par les cellules qu'il a détruites ; ils apportent les informations nécessaires sur la nature et l'intensité du danger encouru par l'organisme et vont fournir une indication cruciale sur la nécessité de réagir ou non et, si oui, sous quelle forme.

La reconnaissance des micro-organismes par les cellules phagocytaires et les cellules dendritiques impliquent une grande variété de récepteurs spécifiques et opsonisants. Ceux-ci comprennent les PPR (*Pattern Recognition Receptors*, qui reconnaissent les PAMP et les DAMP) dont font partie les récepteurs *Toll-like* (TLR), le récepteur du mannose et les récepteurs « *scavengers* », ainsi que les récepteurs Fc et les récepteurs du complément (CR1, CR3).

Les réponses des cellules de l'immunité innée dépendent également des cytokines produites localement. Les macrophages activés produisent les dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote qui sont hautement toxiques pour les pathogènes qu'ils ont phagocytés. Les radicaux libres produits par les macrophages et par les polynucléaires neutrophiles recrutés, ainsi que les nombreuses molécules pro-inflammatoires qu'ils sécrètent participent aux destructions tissulaires aux cours de l'inflammation.

RÉPONSE INFLAMMATOIRE SYSTÉMIQUE

À côté des effets locaux de l'inflammation, la mise en jeu des cellules de l'immunité innée, monocytes et polynucléaires neutrophiles, va être responsable d'une réponse inflammatoire systémique plus ou moins marquée. La fièvre est un des effets systémiques les plus communs de la réponse inflammatoire. Elle est induite par la production de TNFα et d'interleukine IL-1 et vise à diminuer la prolifération des micro-organismes. Une production excessive de TNFα est délétère et peut favoriser la survenue d'un choc septique. L'hyperleucocytose est liée principalement à la production de GM-CSF qui agit sur la moelle osseuse pour favoriser la production et la libération de nouvelles cellules myéloïdes, notamment des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les polynucléaires sont, en effet, des cellules à demi-vie courte, rapidement détruites après contact avec le pathogène. Un autre effet systémique de l'inflammation est la synthèse des protéines de l'inflammation par action de l'IL-6 sur le foie. Outre leur rôle de marqueur sérique de la réponse inflammatoire, les protéines de l'inflammation de la famille des pentraxines, comme la CRP, peuvent opsoniser les micro-organismes et favoriser leur destruction par activation du complément ou par phagocytose. Enfin, les cellules de l'immunité innée comme les macrophages, les cellules dendritiques de type plasmacytoïdes, surtout si elles sont infectées par des virus, peuvent produire de l'interféron α (IFNα) qui joue un rôle antiviral en inhibant la pénétration et la prolifération cellulaire des virus.

RÔLE DES CELLULES NK

À côté des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, d'autres cellules, comme les cellules NK (*Natural Killer*), participent aussi à l'immunité innée (fig. 1-2). Les cellules NK sont des lymphocytes non B non T originaires de la moelle osseuse, qui présentent des granulations intracytoplasmiques. Elles représentent environ 4 % des lymphocytes du sang circulant. Les cellules NK exercent une activité cytotoxique à l'égard de cibles tumorales ou infectées par des pathogènes intracellulaires ou des virus. Elles lysent des cibles qui expriment peu de molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité, ce qui n'est pas le cas de la plupart des cellules normales nucléées mais qui est fréquent pour les cellules tumorales ou infectées qui échappent ainsi à la toxicité des

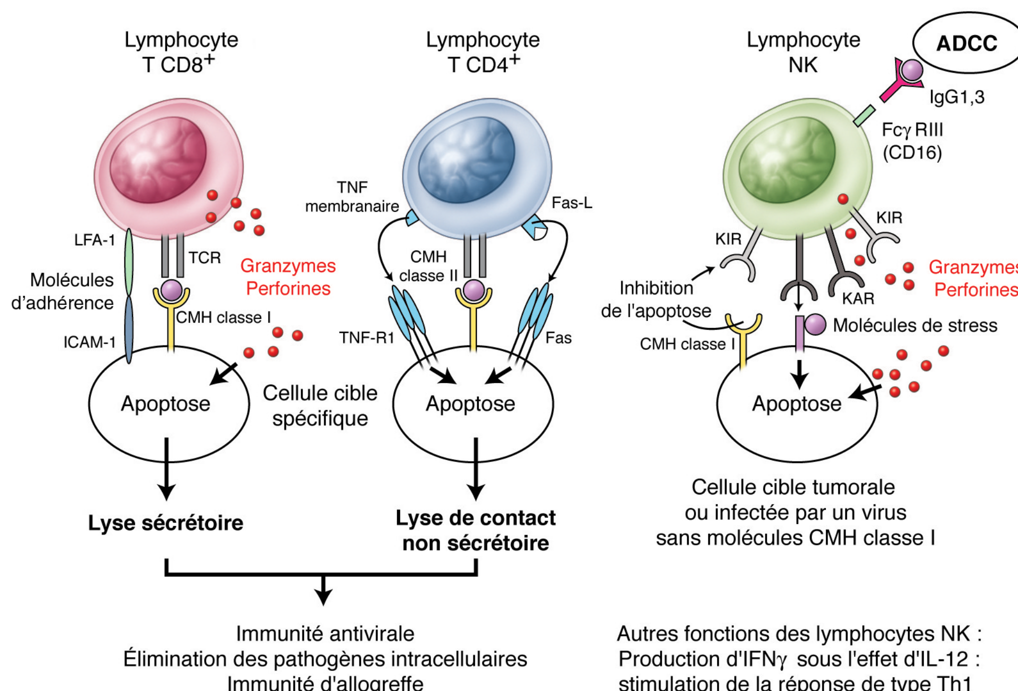
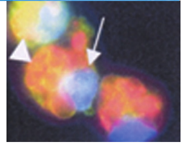


Fig. 1-2 ***Les différents lymphocytes cytotoxiques.***



lymphocytes T $CD8^+$. Les lymphocytes NK reconnaissent leur cible grâce à deux types de récepteurs :

– des récepteurs dénommés KAR (*Killer Activating Receptors*) induisent des signaux activateurs ;

– ces signaux sont contrebalancés par des récepteurs inhibiteurs, les KIR (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*), qui reconnaissent les molécules de classe I et qui induisent un signal inhibiteur dans des conditions d'expression normales.

Si l'expression des molécules de classe I du CMH est diminuée sur une cellule en interaction avec une cellule NK, les signaux inhibiteurs s'annulent : la cellule NK s'active et détruit sa cible.

À côté de ces récepteurs, la cellule NK exprime des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et peut de ce fait être « armée » par des anticorps pour exercer une activité cytotoxique (ADCC, *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*).

La cytotoxicité des cellules NK

La cellule NK porte à sa surface des récepteurs spécifiques des molécules d'histocompatibilité de classe I (CMH I), qui lui permettent de recenser la densité d'expression de ces antigènes à la surface des cibles potentielles. Les récepteurs KIR (inhibiteurs) jouent ce rôle.

L'interaction entre une cellule normale, exprimant les antigènes de classe I, et la cellule NK, va susciter, via ces récepteurs spécialisés, un signal d'inhibition. En revanche, ce signal d'inhibition est levé en présence de cellules exprimant peu, voire pas, de molécules d'histocompatibilité de classe I, comme c'est le cas pour les cellules infectées ou tumorales.

D'autres récepteurs, les KAR, sont des récepteurs activateurs qui déclenchent les mécanismes cytotoxiques en cas d'expression sur la cellule cible potentielle de molécules induites par le stress et constituant des signaux de danger.

Il existe en permanence une intense et complexe régulation de l'activation de la capacité fonctionnelle cytotoxique des cellules NK, celle-ci dépendant de l'intégration entre ces deux types de signaux intracellulaires d'origine membranaire.

Les mécanismes de cytotoxicité comprennent la lyse sécrétoire via la libération de perforines et de granzymes, ainsi que la lyse de contact via les couples Fas-FasL et TNF membranaire-TNFR1.

Par ailleurs, les cellules NK expriment des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et, de ce fait, peuvent être « armées » par des anticorps pour exercer une activité cytotoxique dépendante des anticorps (ADCC).

Immunité adaptative

La réponse immunitaire est un processus dynamique dont la nature et l'intensité évoluent avec le temps. Elle débute par une réponse innée peu spécifique puis devient plus spécifique du pathogène et plus puissante au fur et à mesure du développement de la réponse adaptative. La réponse innée est essentielle au déclenchement de la réponse adaptative primaire. En effet, les cellules de l'immunité innée au contact des pathogènes expriment des molécules de costimulation indispensables à l'activation des lymphocytes spécifiques de l'antigène. En outre, les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée influencent les caractéristiques de l'immunité adaptative selon le type de pathogène rencontré.

La réponse immunitaire adaptative (tableau 1-III) est déclenchée lorsqu'une infection dépasse les mécanismes de défense innée et génère une concentration en pathogènes qui atteint et dépasse le seuil de stimulation antigénique. La réponse immunitaire adaptative est alors amorcée dans les organes lymphoïdes secondaires en réponse à l'antigène présenté par les cellules dendritiques activées durant la réponse innée. Les lymphocytes T effecteurs et les anticorps spécifiques de l'antigène sont générés après activation des cellules naïves T et B exprimant un récepteur, après reconnaissance de l'antigène puis expansion clonale et différenciation des cellules T en cellules effectrices et des cellules B en plasmocytes. Les lymphocytes T effecteurs et les anticorps sont alors déversés dans le torrent circulatoire et vont gagner le site de l'infection pour en éliminer le pathogène. La guérison implique l'élimination des

Tableau 1-III – Acteurs de l'immunité adaptative.

Effecteurs cellulaires	Cellules dendritiques activées	Présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes périphériques (ganglions, rate), producteurs d'IL-12
	Lymphocytes T $CD4^+$ auxiliaires (*helpers*)	Lymphocytes Th1 : coopérations cellulaires et activation des lymphocytes $CD8^+$, des macrophages, production de cytokines (IL-2, IFNγ) et commutation de classe des Ig
		Lymphocytes Th2 : coopérations cellulaires et activation des lymphocytes B, production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) et commutation de classe des Ig
		Lymphocytes Th17 : production d'IL-17, amplification de la réaction inflammatoire aiguë locale, chimiotactisme pour polynucléaires neutrophiles au site d'infection
		Lymphocytes Th folliculaires : activation thymodépendante des lymphocytes B dans les follicules B des organes lymphoïdes
	Lymphocytes T cytotoxiques	Lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques : cellule cible spécifique (restriction par TCR-peptide-CMH classe I) et lyse sécrétoire (granzymes, perforines)
		Lymphocytes T $CD4^+$ cytotoxiques : cellule cible spécifique (restriction par TCR-peptide-CMH classe II) et lyse non sécrétoire (Fas-FasL et TNFα-TNFR1)
		Lymphocytes NKT $CD4^+$: reconnaissance par TCR restreint aux antigènes glycolipidiques présentés par un CMH de classe I non polymorphe (CD1), production cytokinique (IL-4, IFNγ) et immunomodulation Th1 *versus* Th2
	Lymphocytes T régulateurs naturels	Lymphocytes T $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$: suppression contact-dépendante (anergie, délétion)
	Lymphocytes T régulateurs induits	Lymphocytes Tr1 : suppression contact-dépendante, producteurs d'IL-10 à activité anti-inflammatoire
		Lymphocytes Th3 : suppression contact-dépendante, producteurs de TGFβ à activité anti-inflammatoire
	Lymphocytes B	Lymphocytes B mémoires : expression des IgG, IgA ou des IgE de membrane, mémoire immunitaire
		Plasmocytes : production d'anticorps (IgM, IgG, IgGA, IgE, IgD)
Effecteurs solubles	Immunoglobulines (IgM, IgG, IgGA, IgE, IgD)	Fonctions effectrices : neutralisation et opsonisation du pathogène, formation de complexes immuns, cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC)

agents extracellulaires par les anticorps et des agents intracellulaires par les lymphocytes T effecteurs.

Dans l'immense majorité des cas, aucune maladie résiduelle n'est observée après une réponse immunitaire adaptative efficace. Toutefois, dans certains cas, l'infection ou la réponse immune dirigée contre l'agent pathogène peut engendrer des dommages tissulaires. De plus, à l'exemple des infections par le cytomégalovirus ou par *Mycobacterium tuberculosis*, la virulence du micro-organisme est maîtrisée mais il n'est pas éliminé et peut persister sous forme latente. Si la réponse immunitaire adaptative vient à être altérée, comme dans le cas des syndromes d'immunodéficience acquise, ces pathogènes peuvent refaire surface et induire une maladie clinique.

La réponse immunitaire adaptative prévient aussi les réinfections grâce à la mise en place d'une mémoire immunitaire.

IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

La réponse innée non spécifique est une étape essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. La pénétration et la multiplication d'un agent pathogène dans les tissus induisent une réponse immunitaire innée responsable de modifications de l'environnement immédiat du site infectieux. Une réponse inflammatoire locale se met en place dans les minutes qui suivent la pénétration de l'agent infectieux, induisant l'activation de facteurs humoraux et cellulaires, favorisant le recrutement des leucocytes et leur activation au niveau des tissus infectés (cf. *supra*).

CELLULES DENDRITIQUES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES

Un des effets majeurs de la réponse innée est l'activation des cellules dendritiques au niveau du site de l'infection (fig. 1-3). Les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène sont observées dans la majorité des tissus. Elles sont produites sous forme immature dans la moelle osseuse hématopoïétique et migrent dans les tissus où elles sont extrêmement efficaces pour capter des antigènes grâce à des récepteurs spécifiques ou par macropinocytose. Elles captent ainsi les antigènes au niveau du site infecté et, comme les macrophages tissulaires, sont activées par les récepteurs de l'immunité innée comme les TLR qu'elles expriment et qui réagissent vis-à-vis de composants bactériens. Les cellules dendritiques activées perdent alors leur capacité de phagocytose des antigènes mais acquièrent des propriétés de migration et de présentation des antigènes : ainsi, les cellules dendritiques matures expriment à leur surface le récepteur de chimiokine CCR7 (tableau 1-IV) qui permet la migration des cellules dendritiques matures à partir du site de l'infection par voie lymphatique vers les organes lymphoïdes secondaires qui produisent les chimiokines CCL19, CCL20 et CCL21 qui lient CCR7. Au niveau des organes lymphoïdes secondaires, les cellules dendritiques matures vont amorcer la réponse immunitaire adaptative de façon très efficace car elles expriment à leur surface des niveaux élevés de molécules de classe II du CMH et des molécules de costimulation B7-1 et B7-2, qui participent à l'activation des lymphocytes T.

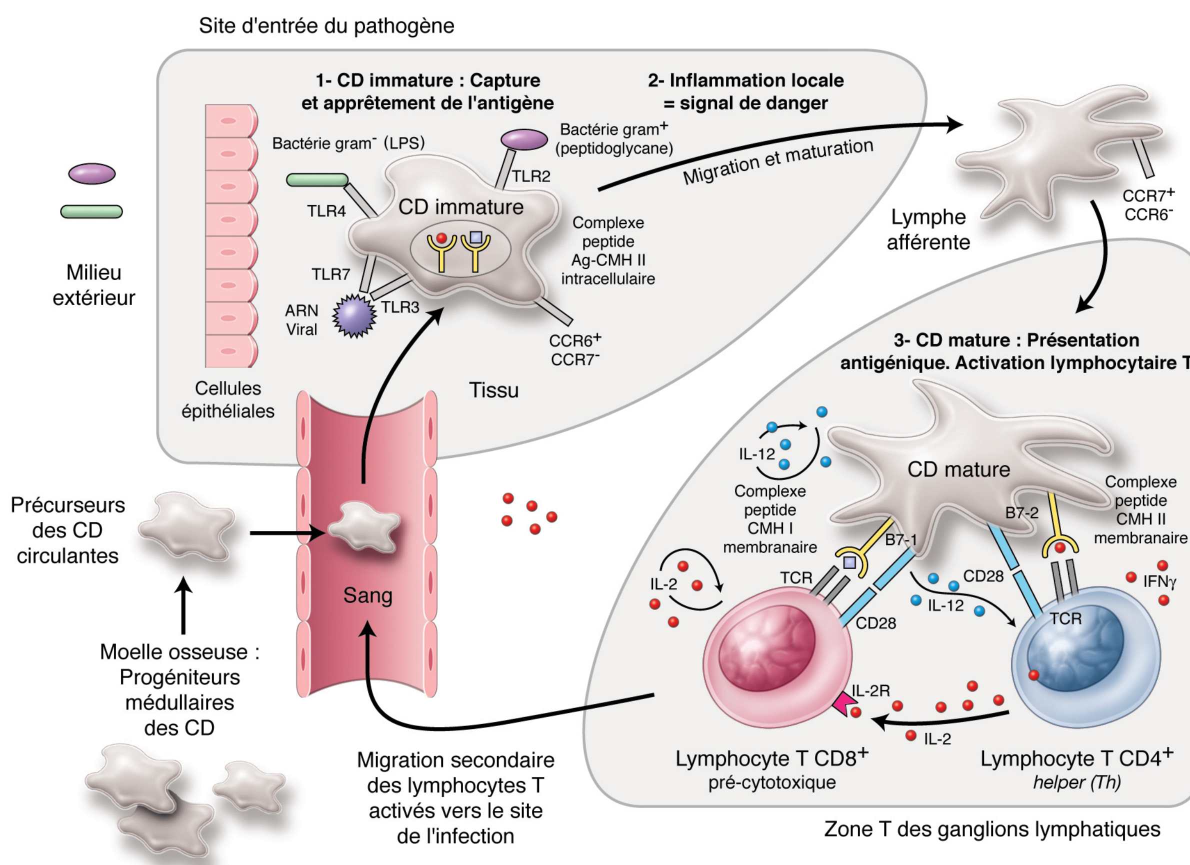


Fig. 1-3 ***Rôle des cellules dendritiques (CD) dans l'initiation de la réponse immunitaire.***

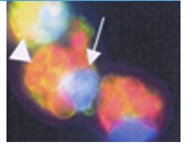


Tableau 1-IV – Maturation des cellules dendritiques.

	Cellule dendritique immature	Cellule dendritique mature
Fonction	Capture antigénique	Présentation antigénique
Localisation	Tissus	Zone T des organes lymphoïdes
CMH de classe II intracellulaire	+++	+
CMH de classe II membranaire	+	+++
Capture antigénique	+++	±
Molécules de costimulation (B7-1, B7-2, CD40)	+	+++
Molécules d'adhérence (CD54, CD58)	+	+++
Cytokines sécrétées	IL-12 ±	IL-12 +++
Récepteurs de chimiokines	CCR1 +++, CCR5 +++, CCR6 +++	CCR7 +++

COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ ET PRÉSENTATION DES ANTIGÈNES

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un complexe génique d'environ quatre mégabases situé sur le bras court du sixième chromosome (6p21.3), comprenant, depuis son extrémité télomérique jusqu'au centromère, des gènes codant les molécules de classe I ou apparentées (HLA-A, B, C, E, F, G, MICA, MICB), de classe III sans lien direct avec le CMH (protéines du complément C2, C4, facteur B, TNF, LT) et de classe II (HLA-DR, DQ, DP) (fig. 1-4). Le CMH contient donc plus d'une centaine de gènes codant des produits très divers ; il est dit « majeur » car ses produits sont à l'origine de différences allogéniques importantes entre individus de la même espèce ; enfin, les molécules d'histocompatibilité qu'il code sont responsables de rejet de greffe entre sujet incompatibles.

Les molécules HLA possèdent trois caractéristiques principales :

– leur transmission se fait en bloc au cours de la méiose. Ainsi, un enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Cette transmission haplotypique témoigne d'une liaison étroite entre les différents gènes HLA ;

– le grand polymorphisme des molécules HLA correspond à l'existence d'un très grand nombre de formes alléliques à chaque locus. Ce polymorphisme résulte de différences nucléotidiques secondaires à des mutations anciennes ou à des phénomènes de conversion génique. La diversité des molécules HLA est un moyen d'adaptation de l'espèce pour la défense contre les infections ;

– la codominance des molécules HLA signifie que les molécules codées par chaque haplotype sont coexprimées à la surface cellulaire.

La fonction essentielle des molécules HLA est de présenter des peptides antigéniques aux TCR (*T Cell Receptors*) des lymphocytes T. Classiquement, les lymphocytes T CD4+ reconnaissent des peptides d'une vingtaine d'acides aminés issus de la dégradation de protéines extracellulaires dans les endosomes et les lysosomes. Ces peptides sont présentés par les molécules de classe II du CMH à la surface de cellules présentatrices d'antigène, dont la cellule dendritique est le prototype. En revanche, les lymphocytes T CD8+ reconnaissent des peptides de huit à dix acides aminés issus de la dégradation de protéines endogènes et présentés par les molécules de classe I du CMH à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme (fig. 1-5).

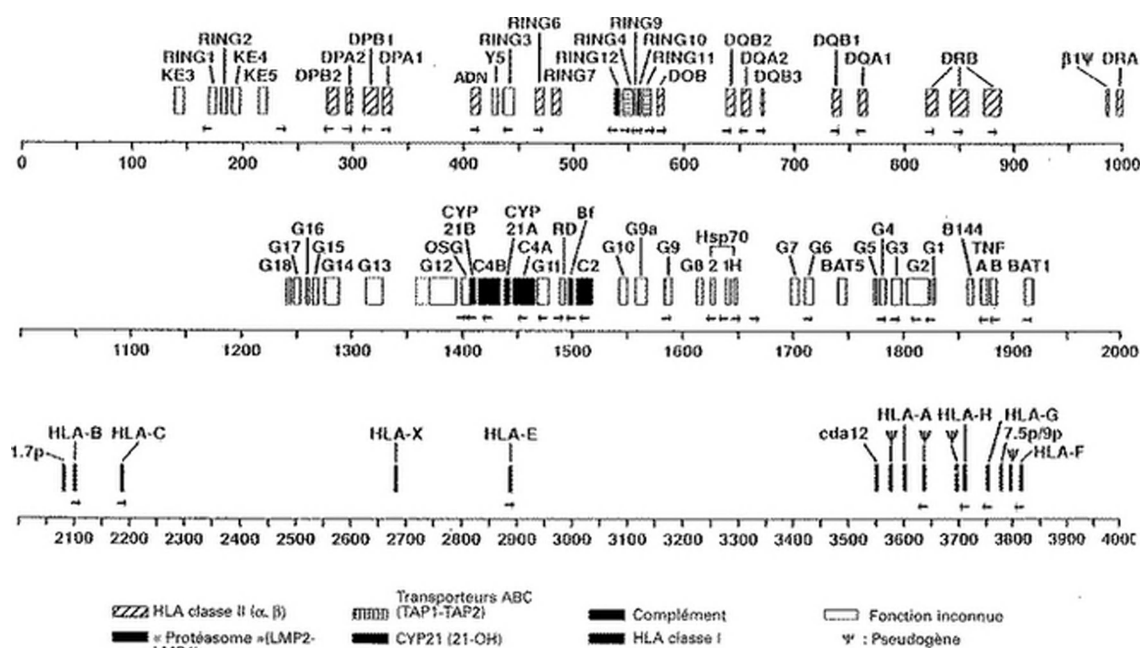


Fig. 1-4 *Organisation des gènes codant les molécules d'histocompatibilité.*

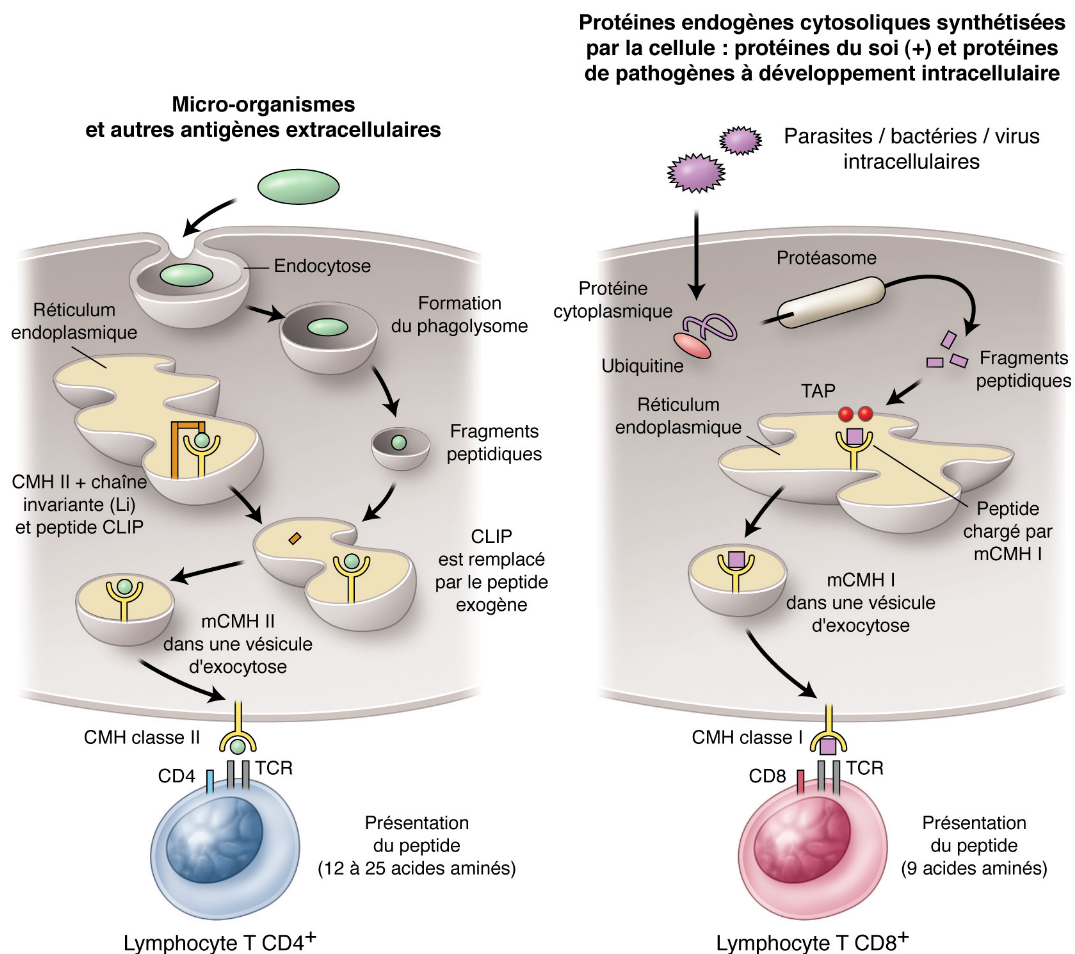


Fig. 1-5 ***Mécanismes d'apprêtement des antigènes par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et de classe II.***

LA PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE

Les molécules du CMH de classe II, dont l'expression est restreinte aux cellules présentatrices d'antigène (monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B), présentent aux lymphocytes T CD4$^+$ des peptides antigéniques provenant soit de protéines exogènes, telles que les protéines de bactéries à développement extracellulaire, soit de protéines membranaires ou sécrétées. Ces protéines, après internalisation, sont dégradées en peptides d'une vingtaine d'acides aminés. Ceux-ci seront associés aux molécules de classe II néosynthétisées correspondantes.

Les molécules du CMH de classe I, exprimées sur l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme, présentent aux lymphocytes T CD8$^+$ des peptides antigéniques dérivés de protéines endogènes cytosoliques, essentiellement des protéines du soi (renouvellement des protéines intracellulaires normales), ainsi que des protéines provenant de micro-organismes intracellulaires (virus, bactéries, parasites). Dans le cytoplasme, les protéines sont dégradées en peptides par un système enzymatique protéolytique, le protéasome. Les peptides générés sont alors transportés vers le réticulum endoplasmique pour s'associer aux molécules du CMH de classe I néosynthétisées. Seuls certains peptides, nonamériques et dont la séquence en acides aminés est compatible avec les contraintes structurales imposées par la molécule du CMH de classe I, peuvent se fixer aux molécules du CMH de classe I correspondantes.

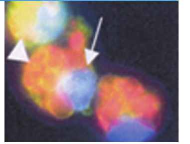
LES CELLULES DENDRITIQUES

La cellule dendritique immature est une cellule sentinelle présente dans les tissus périphériques, spécialisée dans la capture antigénique, et qui charge en permanence son cytoplasme de complexes CMH classe II-peptide antigénique. La capture de l'antigène est assurée par leurs récepteurs de surface, en particulier les récepteurs *Toll-like*. En cas d'infection, un signal de danger (cytokines pro-inflammatoires, molécules associées aux pathogènes…) induit la maturation de ces cellules dendritiques.

Cette maturation est un processus contrôlé sur le plan micro-environnemental et intimement lié à la migration des cellules dendritiques des tissus vers les organes lymphoïdes. Cette migration est due à l'expression de nouveaux récepteurs aux chimiokines, comme le CCR7, qui rend les cellules dendritiques sensibles à l'action de chimiokines produites dans les vaisseaux lymphatiques et les zones T.

Cette maturation s'accompagne de changements morphologiques, phénotypiques et fonctionnels, transformant de façon coordonnée et séquentielle une cellule capturant l'antigène en une cellule présentant l'antigène (tableau 1-IV).

Une fois dans les zones T des organes lymphoïdes, les cellules dendritiques matures peuvent interagir avec et activer les lymphocytes T CD4$^+$ naïfs (et CD8$^+$ naïfs) qui recirculent en permanence dans ces zones. Les lymphocytes T activés vont migrer secondairement sous l'action de chimiokines d'adressage vers le site de l'infection et exercer leurs fonctions effectrices.



INTERACTION ENTRE LE LYMPHOCYTE T NAÏF ET LA CELLULE DENDRITIQUE

Les cellules dendritiques matures présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs, ce qui implique que ces deux cellules doivent se rencontrer dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T naïfs sont produits au niveau du thymus. C'est à ce niveau que chaque lymphocyte T va synthétiser un récepteur d'antigène qui lui est propre, le TCR (*T Cell Receptor*). Ce récepteur reconnaît des complexes formés par une molécule du CMH et un peptide antigénique. Les lymphocytes T naïfs qui quittent le thymus circulent de manière continuelle entre le sang et les organes lymphoïdes. Les lymphocytes T naïfs entrent au niveau de la zone corticale du ganglion par voie sanguine en traversant l'endothélium vasculaire. Une fois dans le ganglion, le lymphocyte T naïfs traverse le ganglion et entre en contact avec des milliers de cellules dendritiques présentes dans les organes lymphoïdes afin de « tester » leurs complexes CMH-peptide. Les lymphocytes T naïfs qui ne rencontrent pas de complexe CMH-peptide spécifique de leur récepteur TCR poursuivent leur migration et quittent le ganglion par voie lymphatique. En revanche, les lymphocytes T dont le TCR reconnaît un complexe CMH-peptide présenté par une cellule dendritique mature sont arrêtés dans leur migration puis s'activent, se divisent et se différencient en cellules effectrices.

ÉTAPES INITIALES DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

L'activation des lymphocytes T naïfs est contrôlée par trois types de signaux différents (fig. 1-6).

Le premier signal donne la spécificité de la réponse puisqu'il correspond à l'interaction entre le complexe CMH-peptide présenté par la cellule présentatrice de l'antigène et le récepteur de l'antigène du lymphocyte T (TCR). L'interaction entre le TCR et le complexe CMH-peptide est essentielle pour déclencher l'activation de la cellule naïve, mais, même si le corécepteur CD4 ou CD8 est lui aussi lié, elle est incapable à elle seule d'induire l'activation et la différenciation des lymphocytes T. L'activation d'une cellule T naïve et son expansion clonale nécessitent l'intervention de deux autres signaux qui sont généralement délivrés par la même cellule présentatrice d'antigène.

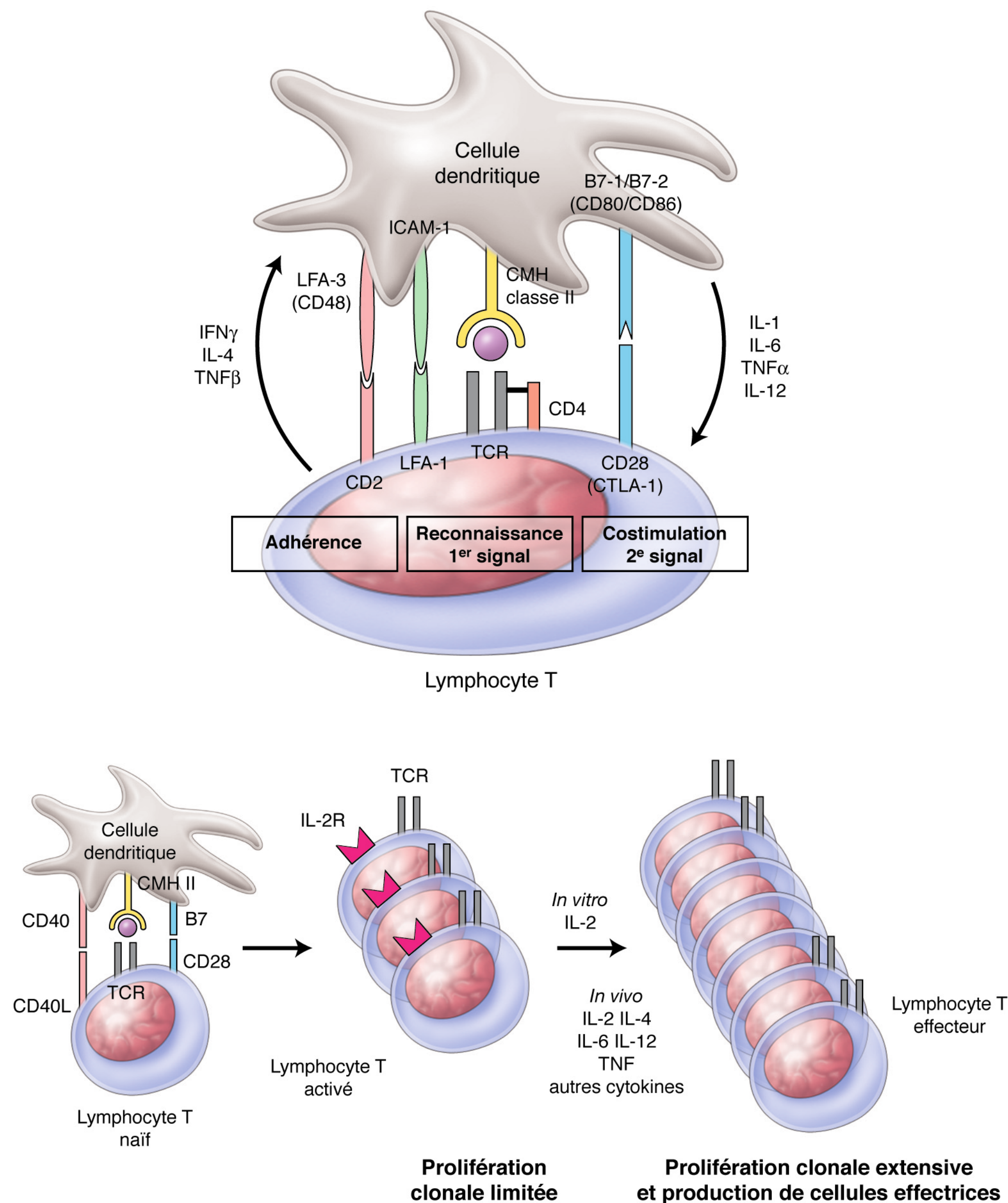


Fig. 1-6 *« Synapse » immunologique et signaux nécessaires à l'activation lymphocytaire T.*

Le deuxième signal correspond aux signaux de costimulation délivrés par les molécules B7 fortement exprimées par les cellules dendritiques matures. B7 se lie avec la molécule CD28 exprimée sur les lymphocytes T naïfs. L'interaction B7-CD28 induit l'activation du lymphocyte qui produit de l'interleukine IL-2 et exprime à sa surface le récepteur de forte affinité pour l'IL-2 (CD25). L'IL-2 agit alors de manière autocrine sur le lymphocyte ainsi activé, ce qui favorise sa survie et sa prolifération. Ce second signal d'activation est fondamental pour la poursuite de l'activation lymphocytaire puisque le signal 1 sans le signal 2 entraîne une paralysie fonctionnelle du lymphocyte T connue sous le nom d'anergie. Cette paralysie fonctionnelle est un phénomène durable puisqu'un lymphocyte T anergique n'est plus activable même par une cellule présentatrice d'antigène exprimant à la fois le complexe CMH-peptide et les molécules de costimulation B7.

Après cette phase initiale d'intense prolifération qui dure quatre à cinq jours, les cellules T activées vont se différencier en cellules effectrices qui synthétisent toutes les molécules nécessaires à leurs fonctions de cellules T auxiliaires CD4$^+$ ou de cellules T cytotoxiques CD8$^+$. Cette dernière phase nécessite des signaux d'activation regroupés sous le terme de troisième signal. Il s'agit en fait d'un ensemble de signaux essentiellement cytokiniques, produits par l'environnement local, en particulier par les cellules présentatrices d'antigène.

L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

L'activation des lymphocytes T nécessite la présence de trois signaux.
Le premier signal est transmis par le récepteur pour l'antigène (TCR/CD3) qui reconnaît le complexe CMH-peptide. Ce signal est à lui seul insuffisant pour induire l'expansion clonale des lymphocytes T naïfs et leur différenciation en lymphocytes T activés.
Le second signal est nommé signal de costimulation. Dans le cas du lymphocyte T, il met en jeu principalement les molécules B7 (B7-1, B7-2) à la surface des cellules présentatrice de l'antigène dont le ligand spécifique, à la surface des cellules T, est la molécule CD28. Quelques heures après cette phase d'activation initiale, les lymphocytes T expriment un taux élevé de CTLA-4, un récepteur inhibiteur de B7 ayant une meilleure affinité que CD28, permettant de contrôler et de limiter la prolifération clonale. Les antigènes présentés sans costimulation induisent habituellement une anergie des cellules T.
Des cascades enzymatiques font suite à l'activation des cellules T. Elles déclenchent le troisième signal, correspondant à la production de cytokines, en particulier celle de l'interleukine 2 (IL-2) ainsi que de son récepteur de haute affinité le CD25. L'IL-2 est nécessaire à la prolifération des cellules T activées.

SOUS-POPULATIONS DE CELLULES T EFFECTRICES

Avant de détailler les mécanismes de différenciation des lymphocytes T en cellules effectrices et d'expliquer la manière dont ce processus s'intègre et est coordonné au cours de la réponse immunitaire, il convient de présenter les différentes cellules effectrices et leurs propriétés. Les cellules naïves se répartissent en deux groupes : le premier exprime à sa surface le corécepteur CD4, le second exprime le corécepteur CD8.

Lymphocytes T CD8$^+$

Les lymphocytes T CD8$^+$ se différencient en lymphocytes T CD8$^+$ cytotoxiques. Ces cellules sont fondamentales dans la protection contre les pathogènes intracellulaires comme les virus. La cellule infectée exprime à sa surface des complexes CMH de classe I-peptides viraux qui vont être reconnus par le TCR du lymphocyte T CD8$^+$ qui va directement tuer la cellule infectée.

Lymphocytes T CD4$^+$

Les lymphocytes T CD4$^+$ se différencient en un grand nombre d'effecteurs différents (fig. 1-7). Les principales cellules T CD4$^+$ effectrices connues aujourd'hui sont les lymphocytes Th1, Th2, Th17, les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules T folliculaires. Ces cellules, notamment les lymphocytes Th1, Th2 et Th17, sont définies par la nature des cytokines qu'ils sécrètent.

Les premières sous-populations lymphocytaires découvertes ont été les Th1 et Th2. Les cellules Th1 ont une double fonction. La première est de contrôler les infections bactériennes à germe intracellulaire, à mycobactéries par exemple, en activant les macrophages infectés et en augmentant leur pouvoir bactéricide. Le deuxième rôle des lymphocytes Th1 est de stimuler la production d'anticorps contre des germes extracellulaires en activant les lymphocytes B spécifiques de ces germes. Les lymphocytes Th2 partagent avec les lymphocytes Th1 cette faculté d'activer les lymphocytes B et de leur faire produire des anticorps. La nature et le titre des anticorps produits diffèrent selon que la coopération B-T implique un lymphocyte Th1 ou Th2.

Les lymphocytes Th17 constituent une autre sous-population de lymphocytes T de découverte plus récente. Les cellules Th17 sont induites très précocement au cours de la réponse immunitaire adaptative, notamment lors d'infections à germes extracellulaires. Les lymphocytes Th17 semblent favoriser la production par les cellules stromales de chimiokines qui favorisent le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Toutes les cellules effectrices sus-décrites agissent sur leurs cellules cibles pour favoriser l'élimination du pathogène.

Les cellules T folliculaires, de découverte récente, sont impliquées dans la coopération avec les lymphocytes B et la production d'anticorps. Elles sont décrites plus loin dans de chapitre (cf. « Immunité à médiation humorale »).

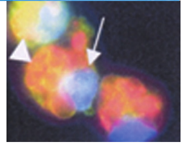
La dernière sous-population lymphocytaire T présente en périphérie a une fonction très différente. Ces cellules sont dénommées cellules T régulatrices. Leur fonction est de réguler les réponses T. Elles sont impliquées dans le contrôle négatif de la réponse immunitaire et dans la prévention des phénomènes auto-immuns. Il existe deux groupes de cellules T régulatrices :

– le premier a une origine thymique, on les dénomme les cellules T régulatrices naturelles ;

– le second groupe correspond à des cellules qui se différencient en cellules régulatrices en périphérie à partir de cellules naïves sous l'influence de facteurs environnementaux, notamment cytokiniques.

DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES T CD4$^+$ EN CELLULES EFFECTRICES

La différenciation des cellules T naïves en différentes sous-populations de cellules T CD4$^+$ effectrices de type Th1, Th2, Th17 ou T régulatrices a lieu au cours de la progression du processus infectieux et dépend grandement de l'effet du pathogène sur les cellules présentatrices de l'antigène (fig. 1-8). Les conditions créées par la cellule dendritique lors de son contact initial avec la cellule T vont déterminer les proportions des différents types de cellules T produites. En outre, les cellules T vont influencer le niveau d'activation des macrophages, le recrutement local des neutrophiles et des éosinophiles ainsi que les classes d'immunoglobulines produites. Les mécanismes cellulaires et transcriptionnels qui contrôlent la différenciation des différentes sous-populations lymphocytaires sont de mieux en mieux connus et, comme nous l'avons vu précédemment, les cytokines présentes durant les phases initiales de l'activation lymphocytaire influencent fortement la différenciation des lymphocytes T effecteurs.



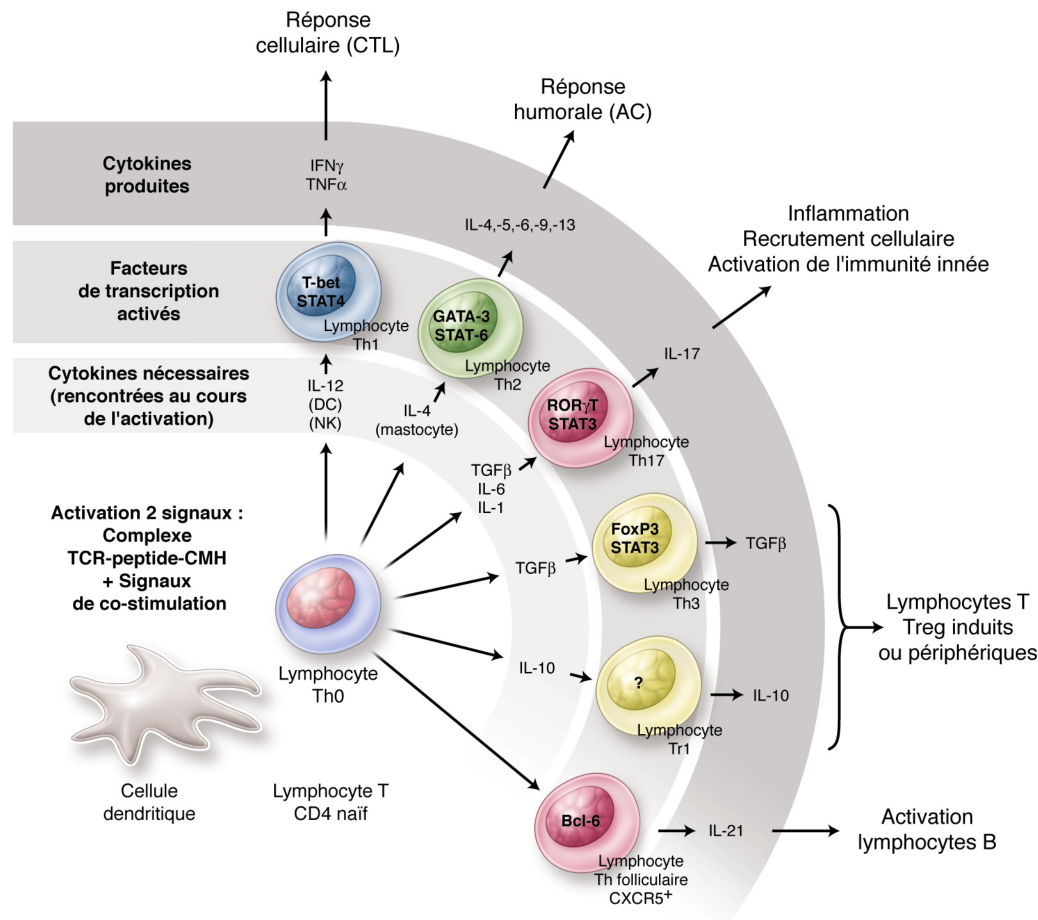


Fig. 1-7 ***Profils cytokiniques associés aux différentes orientations des réponses immunitaires.***

Différenciation précoce des lymphocytes T : cellules Th17 et T régulatrices

Les lymphocytes T CD4$^+$ effecteurs qui sont générés les premiers en réponse à une infection sont les cellules Th17. Juste après la rencontre avec un pathogène, la première réponse de la cellule dendritique est de synthétiser à la fois de l'IL-6 et du TGFβ (*Transforming Growth Factor β*). En absence d'IL-4, d'IFNγ ou d'IL-12, ces deux cytokines favorisent la différenciation des cellules T naïves en cellules effectrices Th17 et non en cellules Th1 ou Th2. Les cellules Th17 ainsi produites quittent les ganglions et migrent jusqu'au site de l'infection. À ce niveau, elles rencontrent le pathogène, sont réactivées localement et produisent des cytokines de la famille de l'IL-17, comme l'IL-17A et l'IL-17E. Le récepteur de l'IL-17 est exprimé de façon ubiquitaire sur les fibroblastes, les cellules épithéliales et les kératinocytes. L'IL-17 favorise la production d'IL-6, de chimiokines comme CXCL8 et CXCL2 par les cellules, ce qui favorise le recrutement des neutrophiles, et de facteurs de croissance hématopoïétique comme le G-CSF ou le GM-CSF. Ainsi, un des effets majeurs de l'IL-17 au site de l'infection est d'induire la sécrétion locale de cytokines et de chimiokines attirant les neutrophiles. Les cellules Th17 produisent aussi de l'IL-22, une cytokine proche de l'IL-10, qui agit de concert avec l'IL-17 pour induire l'expression de peptides antibactériens comme les β-défensines par les kératinocytes. Par ce biais, la présence de Th17 spécifiques du pathogène permet d'amplifier la réponse inflammatoire aiguë amorcée par l'activation de l'immunité innée au site d'entrée du pathogène.

L'environnement cytokinique est fondamental dans l'amorçage de la réponse immunitaire adaptative par les cellules Th17 mais il est aussi fondamental dans son contrôle puisqu'il prévient le déclenchement inapproprié d'une réponse immunitaire à l'encontre d'antigènes du soi ou d'antigènes de micro-organismes de la flore commensale. En effet, même en l'absence d'infection, les cellules dendritiques sont capables d'ingérer des antigènes du soi ou d'organismes non pathogènes et de les transporter jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires, où elles peuvent activer des lymphocytes T naïfs spécifiques. Des mécanismes régulateurs empêchent que le système immunitaire ne développe une réponse immunitaire adaptative potentiellement délétère puisque dirigée contre les constituants propres de l'organisme. Dans cette situation, les signaux pro-inflammatoires émanant de l'activation des cellules de l'immunité innée ne sont pas présents et la cellule dendritique n'est donc pas activée. La cellule dendritique produit alors uniquement du TGFβ et pas d'IL-6 ni d'autres cytokines stimulant les voies Th1 ou Th2. Le TGFβ est un puissant inhibiteur de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes Th17, Th1 et Th2, et, lorsqu'un lymphocyte T naïf rencontre un complexe CMH-peptide qui lui est spécifique à la surface de cette cellule dendritique productrice de TGFβ, il acquiert un phénotype de cellule T régulatrice. Les cellules T régulatrices ainsi générées expriment le facteur de transcription FoxP3, sont spécifiques de peptides du soi ou de micro-organismes commensaux et sont capables d'inhiber l'activation des autres cellules T. Ainsi, les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée vont agir sur les cellules dendritiques et vont conditionner la production par ces cellules d'un environnement cytokinique particulier capable soit d'activer soit, au contraire, d'inhiber la réponse immunitaire adaptative.

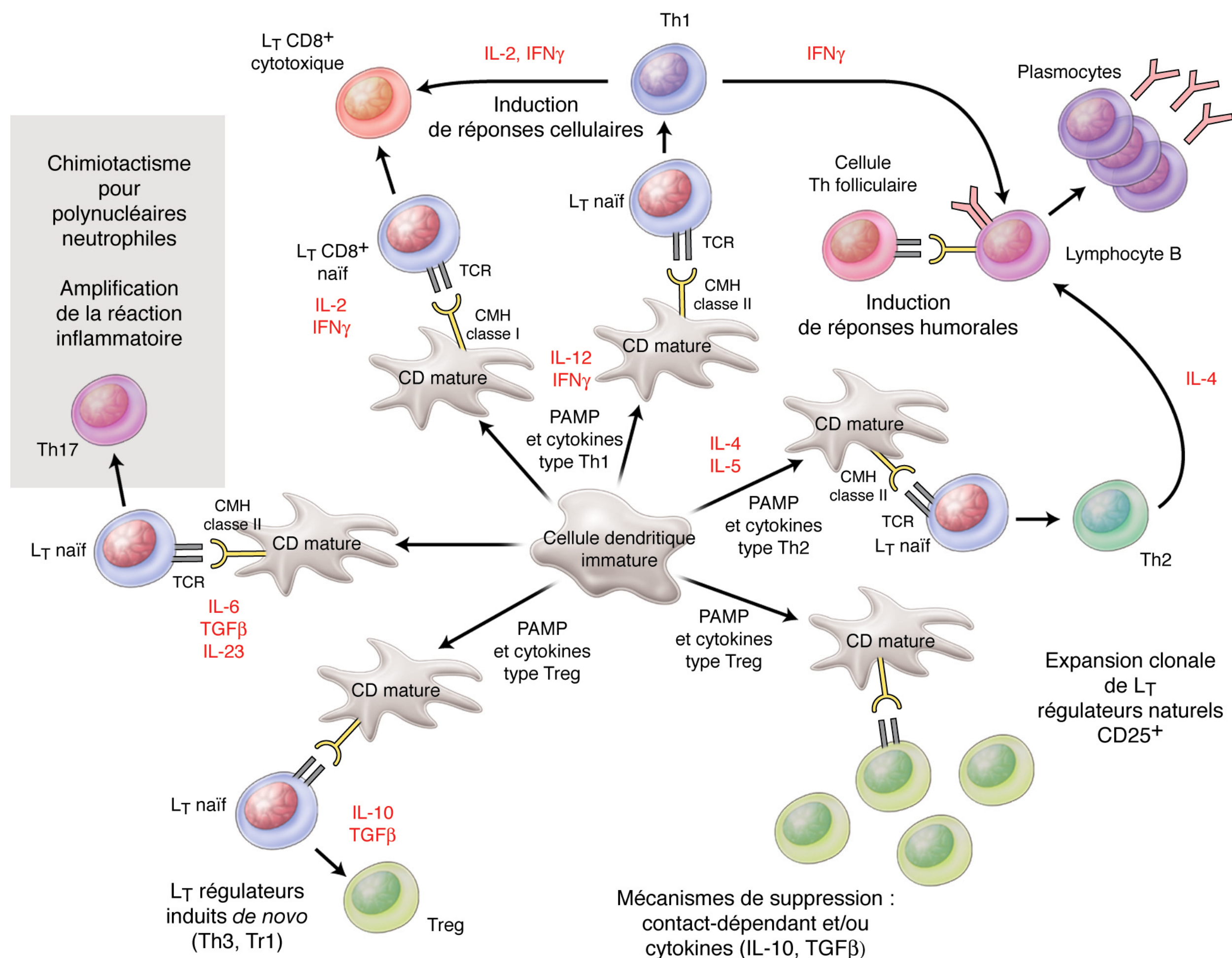


Fig. 1-8 ***Différenciation des lymphocytes T (L_T) naïfs en sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs selon le contexte d'activation de la cellule dendritique.***

Différenciation tardive des lymphocytes T : cellules Th1 et Th2

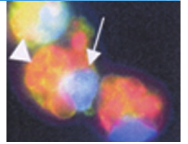
Les cellules Th1 et Th2 ont été les premières sous-populations de lymphocytes T CD4$^+$ découvertes. Toutefois, comme on vient de le voir, elles ne sont pas les premières à être produites en réponse à une infection. Les cellules Th1 et Th2 sont générées lorsque l'infection se prolonge, voire se chronicise, ou lorsque l'élimination du micro-organisme nécessite la production de cellules effectrices spécialisées (fig. 1-9). Lorsque la réponse immunitaire se prolonge, la sécrétion de TGFβ et d'IL-6 par les cellules dendritiques décline et est remplacée par la synthèse de cytokines responsables de la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1 ou Th2.

Réponse Th1

La réponse Th1 est induite par des germes, virus, bactéries, qui peuvent vivre à l'intérieur des macrophages. Dans le cas des virus, la réponse Th1 favorise l'activation des lymphocytes T CD8$^+$ cytotoxiques qui reconnaissent et détruisent les cellules infectées par des virus. Les cellules Th1 peuvent aussi induire la production de certaines sous-classes d'immunoglobulines qui neutralisent les particules virales dans le sang ou les liquides biologiques. Dans le cas des mycobactéries ou de protozoaires comme les leishmanies ou les toxoplasmes, le rôle des Th1 est d'activer les macrophages afin qu'ils puissent détruire ces germes intracellulaires. Des expériences *in vitro* ont montré que des lymphocytes T naïfs stimulés en présence d'IL-12 ou d'IFNγ se différencient préférentiellement en cellules Th1. En effet, ces cytokines sont responsables d'une part de l'induction et de l'activation de T-bet (le facteur de transcription responsable du développement des lymphocytes Th1) et, d'autre part, de l'inhibition de la prolifération des cellules Th2. *In vivo*, les cellules dendritiques et les macrophages produisent aussi de l'IL-12, qui favorise la polarisation de la réponse immunitaire vers un phénotype Th1. Les signaux qui induisent la synthèse et la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques incluent les chimiokines CCL3, CCL4, CCL5. Ces chimiokines sont produites par de nombreux types cellulaires activés, comme les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules dendritiques elles-mêmes. Ces chimiokines se lient aux récepteurs CCR5 et CCR1 sur les cellules dendritiques, ce qui favorise la production d'IL-12 et l'attraction des cellules Th1 qui expriment elles aussi à leur surface ces récepteurs de chimiokines. La production d'IL-12 par les cellules dendritiques est aussi stimulée par l'IFNγ et les protaglandines E2 produites au niveau du site inflammatoire par les cellules NK ou les lymphocytes T CD8$^+$ activés, ou par la fixation de ligands bactériens sur les TLR exprimés sur les cellules dendritiques et qui activent la protéine adaptatrice MyD88.

Réponse Th2

Le développement des lymphocytes Th2 en réponse à un stimulus infectieux est moins bien connu, car les mécanismes qui lient



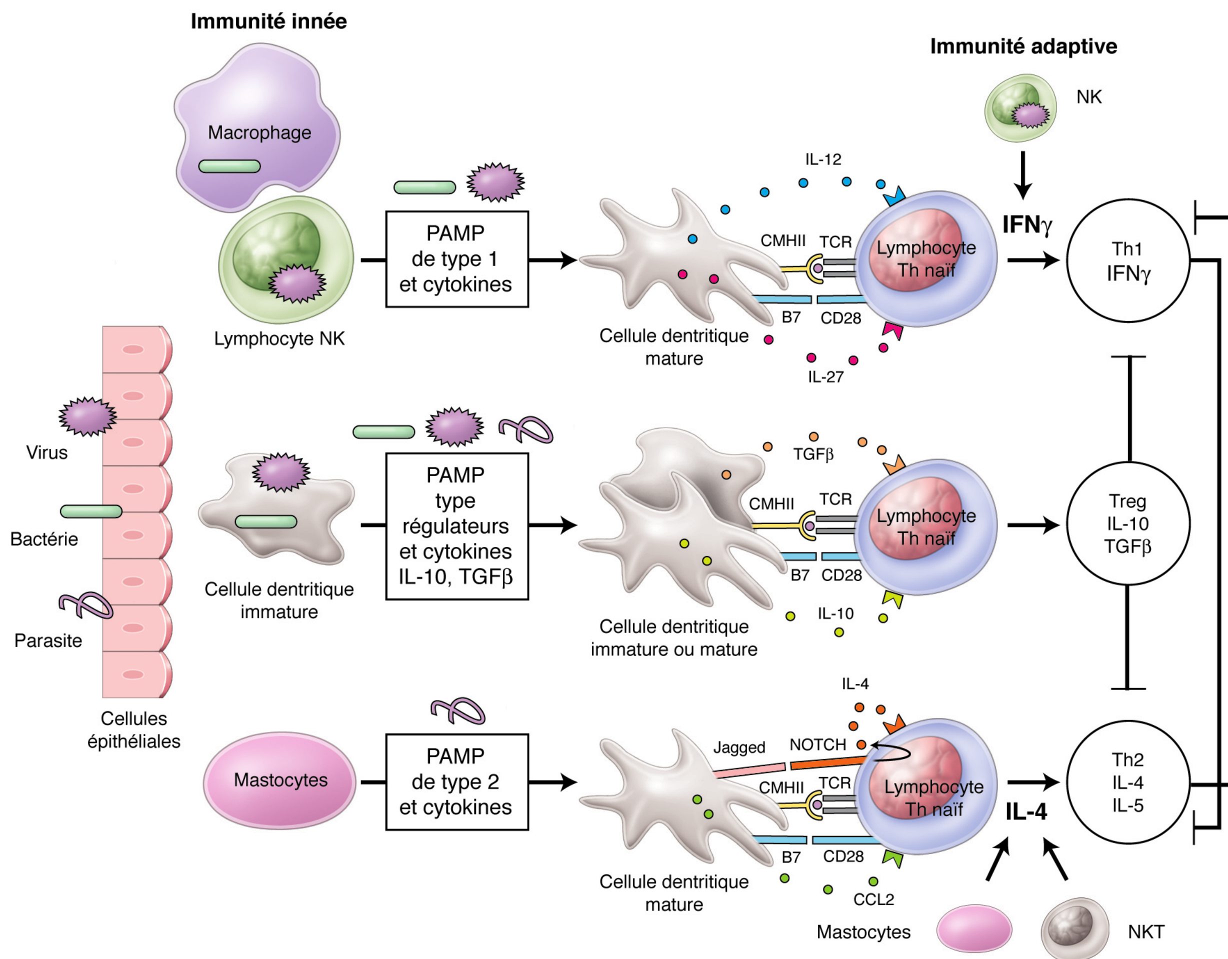


Fig. 1-9 ***Les pathogènes comme acteurs de l'orientation des réponses immunitaires.***

l'immunité innée à la régulation de la réponse adaptative Th2 sont controversés. Les lymphocytes T CD4⁺ naïfs activés en présence d'IL-4, surtout lorsque l'IL-6 est aussi présente, tendent à se différencier en Th2. Certains micro-organismes, comme les helminthes, induisent des réponses Th2 qui nécessitent la présence d'IL-4. Toutefois, la manière dont ces micro-organismes sont pris en charge par le système immunitaire pour induire la production d'IL-4 n'est pas connue avec certitude. On pense que ces pathogènes favorisent la différenciation Th2 par leur incapacité à induire la synthèse d'IL-12 et d'IFNγ ; dans ces conditions, même de faibles niveaux d'IL-4 sont suffisants pour favoriser la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th2. La source de l'IL-4 qui amorce la réponse primaire Th2 est également peu claire. Les cellules NKT (cf. *infra*) ou les mastocytes peuvent produire de l'IL-4 et pourraient donc jouer un rôle dans la synthèse initiale de cette cytokine. Une fois différenciés en Th2, les lymphocytes T CD4⁺ produisent de l'IL-4 qui renforce la polarisation vers un phénotype Th2. De plus, certains ligands bactériens peuvent favoriser la production par les cellules dendritiques de cytokines Th2, comme l'IL-10 ; c'est le cas de certains ligands de TLR2. Enfin, des données récentes ont montré que les cellules dendritiques peuvent produire des ligands pour le récepteur NOTCH exprimé à la surface des cellules T et que les signaux induits par NOTCH augmentent la production d'IL-4 par les lymphocytes T naïfs, favorisant ainsi le développement d'une réponse Th2.

L'ORIENTATION ET LA RÉGULATION DES RÉPONSES IMMUNITAIRES

L'orientation des réponses immunitaires est liée essentiellement à la nature des signaux donnés par les micro-organismes (PAMP) et par les phénomènes de lésions cellulaires et tissulaires (DAMP), intégrés principalement au niveau de la cellule dendritique.
L'ambiance cytokinique qui entoure l'activation des lymphocytes oriente leur différenciation et le type de cytokines qu'ils sécrètent. De même, la production de cytokines par les cellules T influence le type de réponse immunitaire induit par l'antigène.
Les cellules T CD4⁺ peuvent dévier les réponses immunitaires vers des réponses de type Th1, Th2 ou Th17.
Les cellules T régulatrices peuvent appartenir à des sous-populations CD4⁺ ou CD8⁺ ; elles peuvent inhiber les réponses par la production de cytokines suppressives, comme l'IL-10 et le TGFβ, qui sont les piliers cytokiniques de la régulation.
Ainsi, les Th1, Th2, Th17 (pour l'orientation vers des réponses immunogènes), les Treg, Th3 et Tr1 (pour l'orientation vers des réponses tolérogènes) sont les principales sous-populations lymphocytaires T actuellement identifiées.
La migration sélective de sous-populations lymphocytaires dans différents sites peut moduler le type de réponse immunitaire locale.
L'arrêt des réponses inflammatoires et immunitaires est provoqué par l'intervention des corticoïdes endogènes et par le remplacement des cytokines pro-inflammatoires par des cytokines anti-inflammatoires. Il est favorisé par l'arrêt de la stimulation par l'épitope ainsi que par le remplacement, sur le lymphocyte T, de la molécule de costimulation CD28 par la molécule d'inhibition CTLA-4.

Régulation de la différenciation des lymphocytes T

Les différentes sous-populations lymphocytaires $CD4^+$ (T régulateurs, Th17, Th1 et Th2) ont des fonctions très différentes. Les cellules T régulatrices maintiennent la tolérance et empêchent la survenue de maladies auto-immunes, tandis que les Th17 amplifient la réponse inflammatoire locale. Les cellules Th1 jouent un rôle majeur dans l'immunité à médiation cellulaire en activant les macrophages, les lymphocytes T $CD8^+$ et les cellules NK. Les Th2 jouent un rôle dans l'immunité à médiation humorale en favorisant la production de forts titres d'anticorps neutralisants (IgA et IgG) et la production d'IgE.

Les Th17 sont produits en présence d'IL-6 et de TGFβ au cours des phases précoces des infections (cf. *supra*). Cependant, lorsque l'IFNγ ou l'IL-4 sont présents dans le microenvironnement, l'IL-6 et le TGFβ ne peuvent plus favoriser la production de Th17. En effet, les signaux induits par l'IFNγ et l'IL-4 prédominent sur les signaux induits par l'IL-6 et le TGFβ, et conduisent au développement préférentiel de cellules Th1 ou Th2. Ainsi, lorsque les cellules Th1 ou Th2 commencent à être produites, les cytokines qu'elles synthétisent inhibent rapidement la réponse Th17.

Il existe également une régulation réciproque entre les cellules Th1 et Th2. L'IL-10 produite par les Th2 inhibe le développement des Th1 en supprimant la synthèse d'IL-12 par les cellules dendritiques. De même, la présence d'IFNγ, une cytokine Th1, prévient le développement des cellules Th2. De ce fait, si une sous-population est synthétisée la première ou préférentiellement en réponse à un antigène, la réponse devient très vite polarisée vers un phénotype Th1 ou Th2 car les cytokines Th1 inhibent le développement des lymphocytes Th2 et les cytokines Th2 inhibent le développement des lymphocytes Th1.

Les cellules NKT, une classe de lymphocytes impliqués dans l'immunité innée, semblent aussi jouer un rôle dans la différenciation Th1/Th2 en inhibant la réponse Th1 au profit de la réponse Th2. Ces cellules expriment le récepteur NK1.1, associé normalement aux cellules NK, mais elles expriment également un récepteur TCR pour l'antigène, au répertoire restreint utilisant une chaîne pratiquement invariante composée des segments géniques Vα14-Jα28 chez la souris ou Vα24-Jα18 chez l'homme. Ces cellules se développent dans le thymus où elles ne reconnaissent pas les molécules de CMH conventionnelles mais les molécules du CMH de classe Ib (dénommées aussi CD1) qui lient des antigènes lipidiques. L'expression des molécules CD1 en périphérie peut être induite par une infection et elles peuvent ainsi présenter aux cellules NKT des antigènes lipidiques. Une fois activées, les cellules NKT produisent de grandes quantités d'IL-4 et, dans une moindre mesure, d'IFNγ. Ces cellules pourraient donc être responsables de la différenciation des cellules Th2. Les cellules NK conventionnelles pourraient, quant à elles, jouer un rôle dans la différenciation des cellules Th1. En effet, au décours d'une infection, les cellules dendritiques matures ou certains adjuvants peuvent favoriser l'expression de CXCR3 sur les cellules NK et induire ainsi leur recrutement au niveau des organes lymphoïdes. Les cellules NK produisent de grande quantité d'IFNγ et peu d'IL-4, ce qui favorise, au niveau des organes lymphoïdes, la différenciation des cellules Th1 aux dépens des cellules Th2.

Les lymphocytes T $CD8^+$ sont aussi capables de réguler la réponse immune en produisant des cytokines. Les cellules T $CD8^+$ effectrices peuvent, en plus de leurs propriétés cytotoxiques, répondre aux antigènes en synthétisant des cytokines le plus souvent de type Th1. Les lymphocytes cytotoxiques synthétisant des cytokines Th1 sont nommés « Tc1 ». Toutefois, certains lymphocytes T $CD8^+$ dits « Tc2 » peuvent favoriser la différenciation Th2 en produisant de l'IL-10 : un tel phénomène s'observe dans la lèpre lépromateuse ; ces lymphocytes cytotoxiques Tc2 inhibent par ce biais la réponse Th1.

Un dernier facteur qui influe sur la différenciation des lymphocytes Th1 ou Th2 est la quantité de peptide antigénique délivrée au système immunitaire. Ainsi, des quantités importantes de peptides présentés à forte densité par les cellules présentatrices d'antigène ont tendance à favoriser le développement d'une réponse Th1, alors que des charges antigéniques faibles favorisent plutôt une différenciation de type Th2.

DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES T $CD8^+$ EN CELLULES EFFECTRICES

Les lymphocytes T $CD8^+$ naïfs se différencient en cellules cytotoxiques. Parce que les fonctions effectrices de ces cellules sont extrêmement destructrices, les lymphocytes T $CD8^+$ naïfs ont besoin de plus d'activité costimulatrice que les lymphocytes T $CD4^+$ pour s'activer et se transformer en cellules effectrices (fig. 1-10). Les lymphocytes T $CD8^+$ peuvent être activés de plusieurs manières.

La première, la plus simple, est l'activation directe par les cellules dendritiques matures qui possèdent une activité costimulatrice élevée et qui peuvent donc activer directement les lymphocytes T $CD8^+$ naïfs en cellules effectrices. Les cellules dendritiques peuvent induire directement la synthèse d'IL-2 par les cellules T $CD8^+$ et, ainsi, stimuler leur prolifération et leur différenciation.

La deuxième situation correspond à l'interaction des lymphocytes T $CD8^+$ avec des cellules présentatrices d'antigène ne possédant pas d'activité de costimulation suffisante. Cette situation se retrouve lorsque la cellule présentatrice d'antigène est un macrophage ou un lymphocyte B, ou lorsque la réponse innée a été trop faible pour activer suffisamment les cellules dendritiques matures. Dans ce cas, l'activation des lymphocytes T $CD8^+$ naïfs nécessite l'aide des lymphocytes T $CD4^+$. Les deux types cellulaires doivent reconnaître des complexes CMH-peptides présents à la surface de la même cellule présentatrice d'antigène. Les lymphocytes T $CD4^+$ compensent alors le faible pouvoir de costimulation de la cellule présentatrice d'antigène. Cette coopération cellulaire peut revêtir deux aspects :

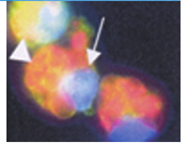
– si le lymphocyte T $CD4^+$ est une cellule effectrice, elle peut activer la cellule présentatrice d'antigène et favoriser l'expression des molécules de costimulation ;

– si la cellule T $CD4^+$ est une cellule naïve, elle s'active au contact du complexe CMH-peptide et libère de l'IL-2 qui pourra agir de manière paracrine sur la cellule T $CD8^+$ voisine et favoriser son activation. Dans ce cas, le qualificatif de lymphocytes T « *helper* » donné aux lymphocytes T $CD4^+$ prend tout son sens.

Il existe une troisième voie permettant l'activation des lymphocytes T $CD8^+$. Celle-ci est indépendante des lymphocytes T $CD4^+$ et de l'antigène. En effet, des lymphocytes T $CD8^+$ naïfs peuvent être activés par un effet « *bystander* » médié par l'IL-12 et l'IL-18 produites par des cellules de l'immunité innée activées via leurs TLR. Dans ce cas, les cellules T $CD8^+$ naïves s'activent rapidement et produisent de concert avec les cellules NK de l'IFNγ, qui peut éventuellement favoriser la différenciation des lymphocytes T $CD4^+$ en cellules Th1.

MIGRATION DES CELLULES EFFECTRICES SUR LE SITE DE L'INFECTION

L'activation complète des cellules T naïves prend environ quatre ou cinq jours et s'accompagne de changement des propriétés migratrices des cellules effectrices (fig. 1-11). Les cellules $CD8^+$ cytotoxiques doivent quitter les organes lymphoïdes où elles ont été



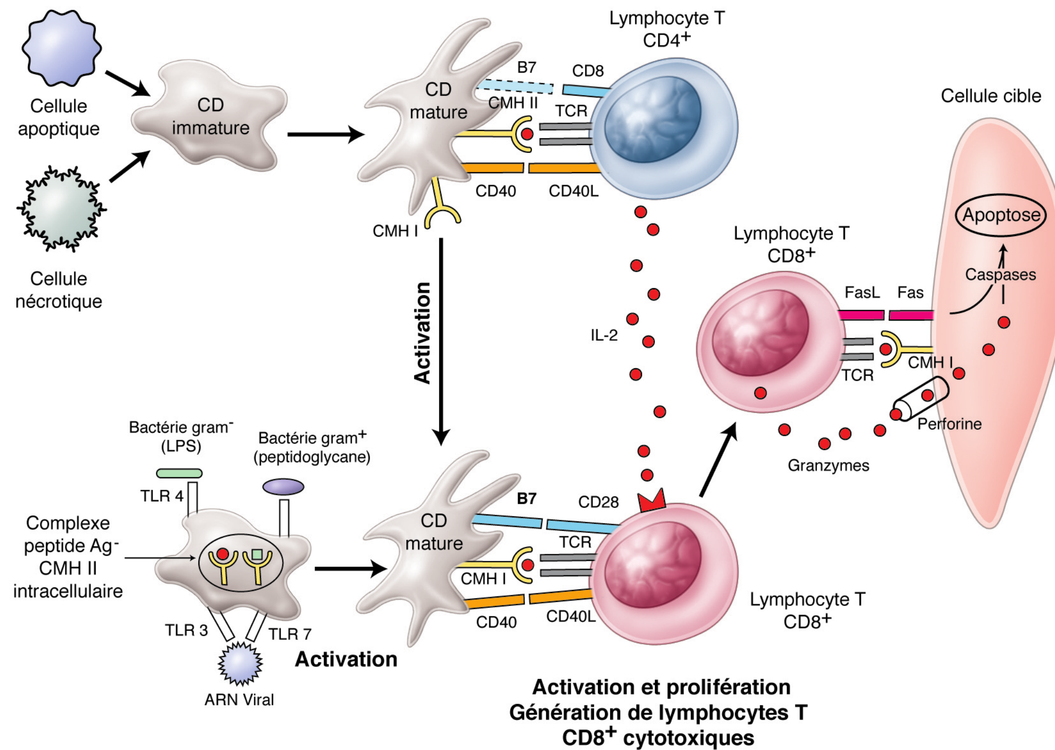


Fig. 1-10 *Activation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.*

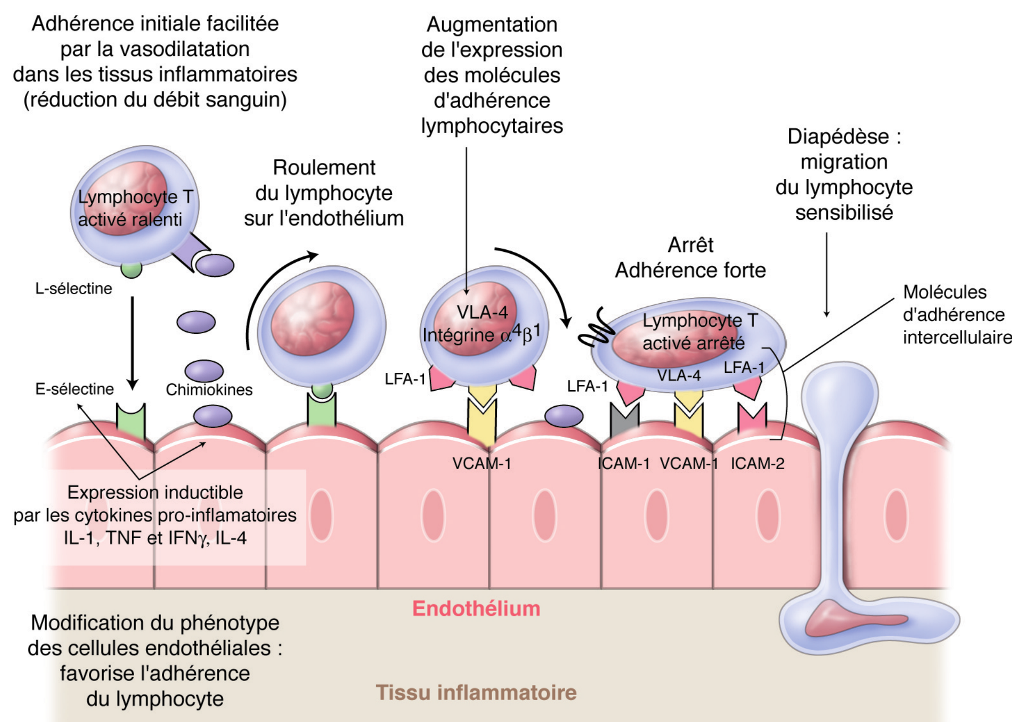


Fig. 1-11 *Étapes de l'interaction entre le lymphocyte T sensibilisé et l'endothélium vasculaire conduisant à l'envahissement du tissu cible.*

activées pour gagner les tissus et détruire les cellules infectées. Les cellules effectrices CD4+ Th1 doivent aussi quitter les organes lymphoïdes pour activer les macrophages au site de l'infection. La plupart des cellules effectrices cessent d'exprimer la L-selectine qui permet leur localisation dans les organes lymphoïdes. Elles expriment des intégrines de type $\alpha_4\beta_1$, comme VLA-4 qui se lie aux molécules VCAM-1 présentes sur les cellules endothéliales activées. Au cours de la réponse inflammatoire locale induite par activation des cellules de l'immunité innée, on observe à la fois la libération de facteurs chimiotactiques qui favorisent le recrutement local des

leucocytes et l'activation des cellules endothéliales. L'interaction VLA-4/VCAM-1 permet l'extravasation des leucocytes du sang vers les tissus infectés. Dans les étapes précoces de la réponse immune, seules quelques cellules T effectrices spécifiques du pathogène pénètrent dans les tissus infectés. De nombreuses cellules T activées seront aussi capables d'entrer. Toutefois, la spécificité de la réponse est maintenue car seules les cellules effectrices spécifiques du pathogène pourront exercer localement leurs effets : destruction des cellules infectées, activation des macrophages. Après quelques jours, l'expansion clonale des lymphocytes T spécifiques du micro-organisme va augmenter considérablement la proportion de cellules spécifiques recrutées sur le site de l'infection. Au niveau local, les cellules effectrices vont synthétiser des cytokines qui vont amplifier l'activation de l'endothélium et favoriser le recrutement de nouveaux effecteurs. Les cellules T activées recrutées sur le site infectieux mais qui ne sont pas spécifiques du micro-organisme sont rapidement éliminées, par recirculation sanguine ou destruction locale.

PHASES EFFECTRICES DE L'IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

Les fonctions effectrices de toutes les cellules T impliquent l'interaction avec une cellule cible exprimant à sa surface le complexe CMH-peptide approprié. Les molécules effectrices libérées par les cellules T activées sont dirigées spécifiquement sur la cellule cible par la reconnaissance de l'antigène présent à la surface de la cellule cible. Le mécanisme de ciblage de la cellule T est commun à tous les types de cellules effectrices, alors que leur fonction effectrice dépend des protéines de membrane qu'elles expriment ou des protéines solubles qu'elles sécrètent après la fixation de leur TCR sur les complexes CMH-peptides présents sur la cellule cible.

Interaction entre cellule effectrice et cible, libération des molécules effectrices

Lorsqu'une cellule T effectrice a terminé sa différenciation dans les organes lymphoïdes secondaires, elle doit trouver la cellule cible qui exprime le complexe CMH-peptide reconnu spécifiquement par son TCR. Ce processus se déroule en deux étapes. D'abord, la cellule T effectrice activée quitte les organes lymphoïdes pour gagner la circulation sanguine ou lymphatique. Ensuite, grâce aux molécules exprimées à sa surface, la cellule activée migre dans les tissus périphériques où siège l'infection. Les cellules T activées sont guidées vers leur site d'action par des modifications locales des cellules endothéliales, qui expriment des molécules d'adhérence et libèrent des facteurs chimiotactiques solubles.

Une fois sur le site de l'infection, la fixation initiale de la cellule T sur sa cible est un processus indépendant de l'antigène et implique des molécules d'adhérence comme LFA-1 et CD2. Le niveau d'expression de ces molécules est très élevé sur les cellules activées ; elles peuvent donc, contrairement aux cellules naïves, se fixer efficacement sur des cellules qui expriment de faibles quantités des molécules d'adhérence ICAM-1 et LFA-3, ligands respectifs de LFA-1 et CD2. Cette interaction est normalement transitoire. La reconnaissance concomitante d'un complexe CMH-peptide à la surface de la cellule cible augmente l'affinité des interactions médiées par les molécules d'adhérence. Ce phénomène permet à la cellule effectrice de rester attachée à sa cible assez longtemps pour libérer ses molécules effectrices. Les cellules T $CD4^+$ effectrices qui activent les macrophages et favorisent la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B doivent rester longtemps en contact avec leur cible. Les cellules T cytotoxiques au contraire s'attachent et se dissocient rapidement.

La fixation du TCR sur un complexe CMH-peptide n'induit pas seulement l'augmentation de l'affinité de l'interaction entre la cellule effectrice et sa cible ; il induit aussi la polarisation de la cellule T au point de contact et la formation de la « synapse » immunologique (aussi dénommée SMAC, pour *Supramolecular Adhesion Complex*). Cette polarisation permet à la cellule effectrice de libérer ses molécules effectrices au contact de la cellule cible. En effet, lorsque le TCR reconnaît un complexe CMH-peptide cible, il s'agrège à la surface de la cellule. Ce phénomène induit des modifications du cytosquelette qui favorisent la libération des molécules effectrices au point de contact entre la cellule effectrice et la cellule cible. La polarisation de la cellule favorise aussi la synthèse *de novo* de certaines protéines effectrices. Ainsi, l'IL-4, principale cytokine produite par les lymphocytes Th2, est sécrétée dans le microenvironnement constitué par l'interaction des membranes des cellules cibles et effectrices. Bien que les quantités d'IL-4 produites soient faibles, ce mécanisme permet d'obtenir de très fortes concentrations d'IL-4 juste au contact de la cellule cible.

Le TCR contrôle donc la libération des molécules effectrices à trois niveaux : il permet l'amarrage des deux cellules ; il crée un espace confiné entre les deux cellules où les molécules effectrices seront concentrées ; il dirige la libération des protéines effectrices au contact de la cellule cible. Tous ces mécanismes contribuent à l'action sélective des molécules effectrices sur la cellule exprimant le complexe CMH-peptide spécifique. De ce fait, l'activité des cellules T est fortement spécifique de la cellule portant l'antigène, même si les molécules effectrices ne sont pas spécifiques de l'antigène.

Molécules produites par les cellules T effectrices

Les molécules effectrices produites par les lymphocytes T effecteurs appartiennent à deux grandes catégories : les cytotoxines et les cytokines.

Les cytotoxines sont stockées dans des granules spécialisés et sont libérées par les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques. Leur libération doit être finement régulée car ces molécules ne sont pas spécifiques : elles peuvent pénétrer dans la bicouche lipidique et induire la mort de n'importe quelle cellule cible.

Les cytokines (tableau 1-V) et les molécules membranaires apparentées sont synthétisées *de novo* par toutes les cellules T effectrices. Ces protéines agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques sur la cellule cible. Les cytokines sont les principaux médiateurs produits par les cellules T $CD4^+$. De ce fait, les lymphocytes T $CD4^+$ agissent sur des cellules cibles qui expriment les récepteurs spécifiques des cytokines qu'ils sécrètent. Outre les lymphocytes T, de nombreuses cellules immunocompétentes ou non peuvent sécréter des cytokines. Les cytokines produites par les lymphocytes T sont communément dénommées lymphokines ; les phagocytes mononucléés produisent des cytokines dénommées monokines.

La principale cytokine produite par les lymphocytes T $CD8^+$ est l'IFNγ. Cette cytokine bloque la réplication virale et conduit à l'élimination des virus des cellules infectées sans pour autant les détruire. Les lymphocytes T $CD4^+$ effecteurs produisent différentes cytokines selon le type de cellule T $CD4^+$ considéré. Ainsi, les cellules Th17 produisent de l'IL-17, de l'IL-6, du TNFα et la chimiokine CXCL1 qui favorise le recrutement des neutrophiles. Outre l'IL-2, les lymphocytes de type Th1 produisent de l'IFNγ, qui est la principale cytokine responsable de l'activation macrophagique induite par les cellules $CD4^+$, et les TNFα et β qui activent le macrophage, inhibent la réponse humorale et favorisent le potentiel cytotoxique de certaines cellules. Les lymphocytes T $CD4^+$ de type Th2 produisent de l'IL-4 et de l'IL-5, qui activent les cellules B, et de l'IL-10 qui inhibe l'activation macrophagique.

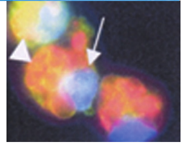


Tableau 1-V – Principales cytokines.

Famille	Cytokines	Cellules productrices	Activités
Interférons	IFNγ	Cellules T et NK	Activation des macrophages, expression augmentée des molécules du CMH, commutation de classe des Ig, suppression des cellules Th2
	IFNα et IFNβ (IFN de type I)	Leucocytes, fibroblastes	Activité antivirale, augmentation de l'expression du CMH de classe I
Famille du TNF	TNFα	Macrophages, cellules NK et T	Inflammation locale, activation endothéliale
	TNFβ	Cellules T et B	Destruction tissulaire, activation des Th17, activation endothéliale
	CD40L (ligand de CD40)	Cellules T, mastocytes	Activation des cellules B, commutation de classe
	FasL (ligand de Fas)	Cellules T	Apoptose (lyse de contact non sécrétoire)
Hématopoïétines	IL-1	Macrophages, cellules épithéliales	Fièvre, activation des macrophages, induction de la production de cytokines par différents types cellulaires
	IL-2	Cellules T	Prolifération et différenciation des cellules T, activation des lymphocytes T cytotoxiques
	IL-4	Cellules T, mastocytes	Activation des cellules B, sélection isotypique IgE, IgG1, suppression des cellules Th1, induction de la différenciation des cellules T CD4$^+$ en cellules de type Th2
	IL-6	Macrophages, cellules endothéliales, cellules T	Production de protéines de l'inflammation, fièvre, croissance et différenciation des cellules T (Th17), stimulation de la croissance des plasmocytes
	IL-10	Cellules T régulatrices Tr1	Immunorégulation, inhibition de la synthèse de cytokines, suppression de clones T autoréactifs
	IL-12	Cellules présentatrices d'antigènes, cellules dendritiques et macrophages	Induction de la différenciation des cellules T CD4$^+$ en cellules de type Th1, activation des cellules NK
	IL-17	Cellules T CD4$^+$	Recrutement des granulocytes, amplification de la réaction inflammatoire locale, destruction tissulaire
	IL-21	Lymphocytes Th folliculaires	Activation des cellules B
	IL-23	Monocytes, cellules dendritiques et macrophages	Induction de la différenciation des cellules T CD4$^+$ en cellules de type Th17
	TGFβ	Cellules T régulatrices Tr1	Immunorégulation, réduction de la production de cytokines inflammatoires, suppression de clones T autoréactifs

LES CYTOKINES

Les cytokines sont de puissants agents pharmacologiques impliqués à la fois dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Elles modulent les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires et jouent un rôle essentiel au cours du développement de la réponse immune en contrôlant l'activation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des lymphocytes.

Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée peut produire des cytokines distinctes. En outre, une même cytokine peut exercer des activités biologiques variées sur des types cellulaires distincts (pléiotropie) et une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de cytokines distinctes (redondance).

L'expression et la régulation de récepteurs à la surface des cellules cibles sont indispensables à l'action des cytokines. Celles-ci peuvent agir de façon autocrine, paracrine ou endocrine.

Les cytokines, leurs inhibiteurs et leurs récepteurs font désormais partie des thérapeutiques chez l'homme, regroupées sous le terme de biothérapie.

La plupart des cytokines ont des actions locales, agissant en synergie avec les molécules membranaires effectrices. Les effets des cytokines sont confinés à la cellule cible par un contrôle précis de leur synthèse. Ainsi, la synthèse d'IL-2, d'IL-4 et d'IFNγ dure aussi longtemps que le lymphocyte interagit avec la cellule cible. En revanche, certaines cytokines peuvent avoir des effets systémiques ou agir à plus grande distance : l'IL-3 et le GM-CSF, libérés par les deux types de cellules auxiliaires, agissent sur la moelle osseuse ; ces cytokines augmentent la production médullaire de macrophages, de granuleux et de cellules dendritiques, qui contribuent à la réponse immunitaire adaptative ou innée. De même, l'IL-5 sécrétée par les Th2 agit aussi sur la moelle pour favoriser la production d'éosinophiles.

Les cytokines peuvent être regroupées en trois familles structurales : les hématopoïétines, les interférons et les membres de la famille du TNF. Les cytokines agissent sur des récepteurs qui peuvent aussi être groupés en familles sur la base de similitudes structurales.

Ces familles de cytokines et de récepteurs sont caractérisées par des fonctions communes et une localisation voisine sur le génome. Par exemple, parmi les hématopoïétines, les IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 et le GM-CSF ont des structures voisines, leurs gènes sont proches dans le génome et toutes ces cytokines sont produites par les lymphocytes Th2. De plus, elles se fixent sur des récepteurs de structures voisines puisque chacun des récepteurs partage la même chaîne β. Un autre groupe de récepteurs des hématopoïétines est défini par l'utilisation de la chaîne γ du récepteur de l'IL-2. Cette chaîne est en effet retrouvée dans les récepteurs des IL-2, IL-7, IL-9 et IL-15.

Les membres de la famille du TNF (*Tumor Necrosis Factor*) sont pour la plupart des protéines membranaires agissant sous forme trimérique et ont donc des propriétés légèrement distinctes de celles des autres cytokines. Toutefois, elles partagent de nombreuses propriétés avec les cytokines solubles produites par les lymphocytes T : elles sont synthétisées *de novo* après contact avec l'antigène et affectent le devenir de la cellule cible. Le TNFα est une molécule synthétisée par les lymphocytes T sous forme homotrimérique soluble ou associée à la membrane. Le TNFβ peut aussi être sécrété mais cette cytokine est le plus souvent associée à la membrane. Les récepteurs de ces molécules, TNFR1 et TNFR2, forment des homotrimères lorsqu'ils se fixent sur leurs ligands spécifiques. La structure trimérique est caractéristique des membres de la famille du TNF ; ce phénomène de trimérisation est une

étape fondamentale dans le déclenchement des voies de signalisation induite par ces récepteurs. La plupart des cellules T effectrices expriment des cytokines de la famille du TNF : TNFα et TNFβ (protéines solubles), FasL et CD40L (protéines membranaires). Toutes ces molécules se fixent sur des membres de la famille des récepteurs du TNF : TNFR1 et TNFR2, Fas (CD95) et CD40.

Fas est exprimé sur de nombreuses cellules, notamment à la surface des lymphocytes activés. L'interaction de Fas avec son ligand naturel FasL induit la trimérisation du récepteur Fas. Il s'ensuit la fixation de molécules adaptatrices sur les *death domains* intracellulaires du récepteur Fas. Ces protéines adaptatrices sont susceptibles d'activer des protéases à cystéine : les caspases. Le clivage successif des caspases aboutit à l'activation d'une endonucléase endogène, CAD (*Caspase-Activated Desoxyribonuclease*), qui induit un clivage internucléosomal de la chromatine. Fas et FasL jouent un rôle capital dans le contrôle de la réponse immunitaire. La mutation des gènes codant l'une ou l'autre de ces protéines conduit à un syndrome lymphoprolifératif majeur et à des phénomènes auto-immuns.

La région intracytoplasmique de CD40 ne possède pas de *death domain*. CD40 est impliqué dans l'activation des macrophages et des lymphocytes B. L'interaction du ligand CD40L avec son récepteur CD40 sur la cellule B induit la prolifération et la commutation de classe des Ig. Sur les macrophages, CD40 induit la production de TNF et diminue le seuil d'activation des macrophages par l'IFNγ.

Cytotoxicité à médiation cellulaire

Tous les virus et de nombreuses bactéries se multiplient dans le cytoplasme des cellules infectées. À l'intérieur des cellules, ces pathogènes ne sont plus accessibles aux anticorps et ne peuvent être éliminés que par la destruction des cellules infectées. Cette fonction est assurée par les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques. L'élimination des cellules infectées sans destruction des tissus sains voisins nécessite que les mécanismes de cytotoxicité soient à la fois efficaces et spécifiques de la cellule cible.

Le principal mécanisme de cytotoxicité des lymphocytes T $CD8^+$ est la libération dépendante du calcium de granules lytiques spécialisés. Ces granules contiennent deux classes d'effecteurs cytotoxiques exprimés seulement dans les lymphocytes T $CD8^+$. La première de ces molécules est la perforine. Cette protéine se polymérise pour former des pores dans la membrane de la cellule cible. La seconde classe de protéines cytotoxiques comprend des protéases à sérine dénommées granzymes. Les granzymes pénètrent dans la cellule cible par les pores membranaires formés par les perforines, activent la caspase-3 puis l'endonucléase CAD. Cette endonucléase est l'effecteur final de la dégradation de l'ADN au cours de l'apoptose. Les cellules apoptotiques sont ensuite rapidement ingérées et dégradées par les macrophages (fig. 1-10).

Le second mécanisme de cytotoxicité implique l'interaction de FasL présent sur la cellule lymphoïde activée (lymphocytes T $CD8^+$ et $CD4^+$ de type Th1) avec Fas exprimé à la surface de la cellule cible. L'activation de Fas conduit à la mort par apoptose de la cellule cible.

Activation des macrophages par les lymphocytes Th1

De nombreux micro-organismes comme les mycobactéries sont des germes intracellulaires qui se multiplient dans les phagolysosomes des macrophages. À ce niveau, ils sont protégés des anticorps et des cellules cytotoxiques. Les mycobactéries peuvent vivre dans ce milieu hostile en inhibant la fusion du phagolysosome et des lysosomes et en bloquant l'acidification des lysosomes. Ces micro-organismes peuvent, en revanche, être éliminés lorsque le macrophage est activé par un lymphocyte T $CD4^+$ effecteur de type Th1 (fig. 1-12).

L'induction des mécanismes antimicrobiens du macrophage est la principale fonction effectrice des lymphocytes T $CD4^+$ effecteurs de type Th1. L'activation des macrophages par les lymphocytes Th1 requiert deux signaux :

– le premier signal est fourni par la production d'IFNγ qui agit sur le macrophage et l'active ;

– le second signal est fourni par le ligand de CD40 (CD40L) exprimé à la surface du lymphocyte Th1 qui interagit avec le récepteur CD40 présent à la surface du macrophage. L'interaction CD40/CD40L sensibilise le macrophage à l'action de l'IFNγ.

La sensibilité des macrophages à l'IFNγ peut aussi être augmentée par de faibles quantités de lipopolysaccharide bactérien ou de TNFα et TNFβ. Les lymphocytes Th2 n'activent pas les macrophages.

L'activation des macrophages par les lymphocytes Th1 génère une série de réponses biochimiques qui transforment le macrophage en cellule douée de capacités antimicrobiennes. Au niveau du cytoplasme, on assiste à la fusion des phagosomes avec les lysosomes, exposant ainsi les bactéries intracellulaires aux enzymes protéolytiques des lysosomes. Les macrophages activés produisent des radicaux libres et du monoxyde d'azote aux propriétés bactéricides. En outre, le macrophage activé peut sécréter des peptides antimicrobiens qui peuvent détruire des micro-organismes extracellulaires.

L'activation du macrophage par l'IFNγ sécrété par les lymphocytes Th1 activés exprimant CD40L joue un rôle central dans la défense de l'organisme contre les pathogènes qui prolifèrent dans les vésicules macrophagiques. Cependant, d'autres cytokines peuvent aussi jouer un rôle dans la coordination de la réponse immune anti-infectieuse. Par exemple, les macrophages chroniquement infectés par des bactéries intracellulaires deviennent insensibles à l'activation par l'IFNγ et CD40L. Ces cellules constituent donc un réservoir infectieux protégé de l'attaque du système immunitaire. D'autres molécules exprimées par les lymphocytes Th1 peuvent alors intervenir pour éliminer ces foyers infectieux. Le premier système implique la voie Fas/FasL : les lymphocytes Th1 exprimant FasL, ces cellules peuvent interagir avec Fas présent à la surface du macrophage et induire la mort de la cellule infectée par apoptose.

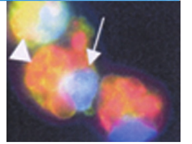
Un autre rôle majeur des cellules Th1 est le recrutement des cellules phagocytaires sur le site de l'infection. Les lymphocytes Th1 recrutent les macrophages par deux mécanismes :

– ces cellules produisent des facteurs de croissance hématopoïétiques, comme l'IL-3 et le GM-CSF, qui stimulent la production de nouvelles cellules phagocytaires par la moelle osseuse ;

– les TNFα et β sécrétés par les lymphocytes Th1 sur le site de l'infection modifient les propriétés des cellules endothéliales, de sorte que les cellules phagocytaires peuvent s'y fixer.

Certaines chimiokines, comme MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein 1*) produite également par les lymphocytes Th1, permettent alors la migration de ces cellules phagocytaires à travers l'endothélium et leur migration jusqu'au site d'inflammation.

Lorsque le micro-organisme résiste aux effets microbicides du macrophage activé, l'infection persistante peut induire des phénomènes inflammatoires chroniques. Dans ce cas, on observe la formation d'un granulome inflammatoire, comportant au centre la cellule macrophagique entourée de lymphocytes T activés. Des cellules géantes provenant de la fusion de plusieurs macrophages sont fréquemment observées au centre du granulome. Ce processus permet de cloisonner les micro-organismes qui résistent à la destruction.



Pathogène (mycobactérie)

TLR2

La mycobactérie se lie au récepteur *Toll-like 2* et infecte le macrophage

Le macrophage infecté produit de l'oxyde nitrique et sécrète de l'IL-12

CMH II

iNOS

NO

IL-12

Le macrophage présente l'antigène au lymphocyte T

IL-12R

CD40 CD40L

IFNγ-R

IFNγ

En présence d'IL-12, le lymphocyte T produit de l'IFNγ qui ctive le macrophage

Recrutement d'autres macrophages activés par l'IFNγ et lyse des pathogènes intracellulaires

TNFα

TNF-R

CD40

NO

O_2

Cellules Th1 activées

IFNγ et CD40 ligand	Fas ligand ou TNFβ	IL-2	IL-3 + GM-CSF	TNFα - TNFβ	MCP-1
				Diapédèse	Chimiotactisme Site de l'infection
Active les macrophages pour détruire les bactéries intégrées	Tue les cellules chroniquement infectées, libérant les bactéries qui vont être détruites par de nouveaux macrophages	Induit la prolifération de la cellule T, augmentant ainsi le nombre de cellules effectrices	Induit la différenciation des macrophages dans la moelle osseuse	Active l'endothélium pour induire la fixation des macrophages et leur passage du vaisseau sanguin au site de l'infection	Permet aux macrophages de s'accumuler au site d'infection

Fig. 1-12 *Activation des macrophages par les lymphocytes de type Th1.*

IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE

Le rôle principal de la réponse immunitaire humorale est de conduire à la destruction des micro-organismes présents dans le compartiment extracellulaire et de prévenir ainsi la dissémination des infections. Cette tâche est réalisée par les anticorps produits par les lymphocytes B.

Une immunoglobuline (Ig) de surface associée à un hétérodimère membranaire CD79a/CD79b constitue un récepteur de l'antigène du lymphocyte B (*B Cell Receptor*, BCR). Outre leur rôle de reconnaissance de l'antigène sous forme native, ces immunoglobulines de surface ont un rôle d'activation cellulaire. Premièrement, comme pour les lymphocytes T, lorsque l'antigène se fixe au récepteur de l'antigène, celui-ci transmet un signal d'activation intracellulaire. Deuxièmement, après endocytose du complexe récepteur-ligand, il libère l'antigène dans les compartiments intracellulaires. L'antigène est alors dégradé en fragments peptidiques, qui sont associés aux molécules de classe II du CMH et présentés à la surface du lymphocyte B (cf. fig. 1-5). Le complexe peptide-CMH peut alors être reconnu par les lymphocytes T auxiliaires spécifiques du même pathogène qui ont déjà été activés. Le lymphocyte T activé va produire des molécules solubles et exprimer des molécules d'interaction membranaire qui vont permettre la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps et en cellules B mémoires.

On a longtemps attribué aux lymphocytes Th2 un rôle primordial dans la coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T. En effet, ces cellules produisent notamment de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-6 qui favorisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Toutefois, les souris déficientes en IL-4 produisent toujours des anticorps. Récemment, de nombreux arguments ont convergé pour impliquer une nouvelle population de lymphocytes T auxiliaires dans la coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T. Ces cellules T sont dénommées lymphocytes T folliculaires. Les lymphocytes Th1 et Th2 ne seraient impliqués que dans la commutation de classe des immunoglobulines.

Bien que la production d'anticorps vis-à-vis de protéines antigéniques par le lymphocyte B requière la coopération des lymphocytes T auxiliaires (réponse B thymodépendante), des réponses par anticorps peuvent se développer sans l'aide de ces cellules. Ces réponses, dites B thymo-indépendantes, permettent une production rapide d'anticorps. Toutefois, la production d'anticorps de forte affinité et de différents isotypes reste l'apanage de la réponse B thymodépendante.

DYNAMIQUE DE LA RÉPONSE À MÉDIATION HUMORALE

Le développement précoce des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse hématopoïétique. Les cellules B immatures quittent la moelle osseuse et gagnent la rate. C'est à ce niveau que les cellules B immatures vont recevoir des signaux qui les orienteront soit vers les cellules B de la zone marginale thymo-indépendante soit vers des cellules B folliculaire thymodépendantes (fig. 1-13). Les cellules B spléniques de la zone marginale sont spécialement éduquées pour

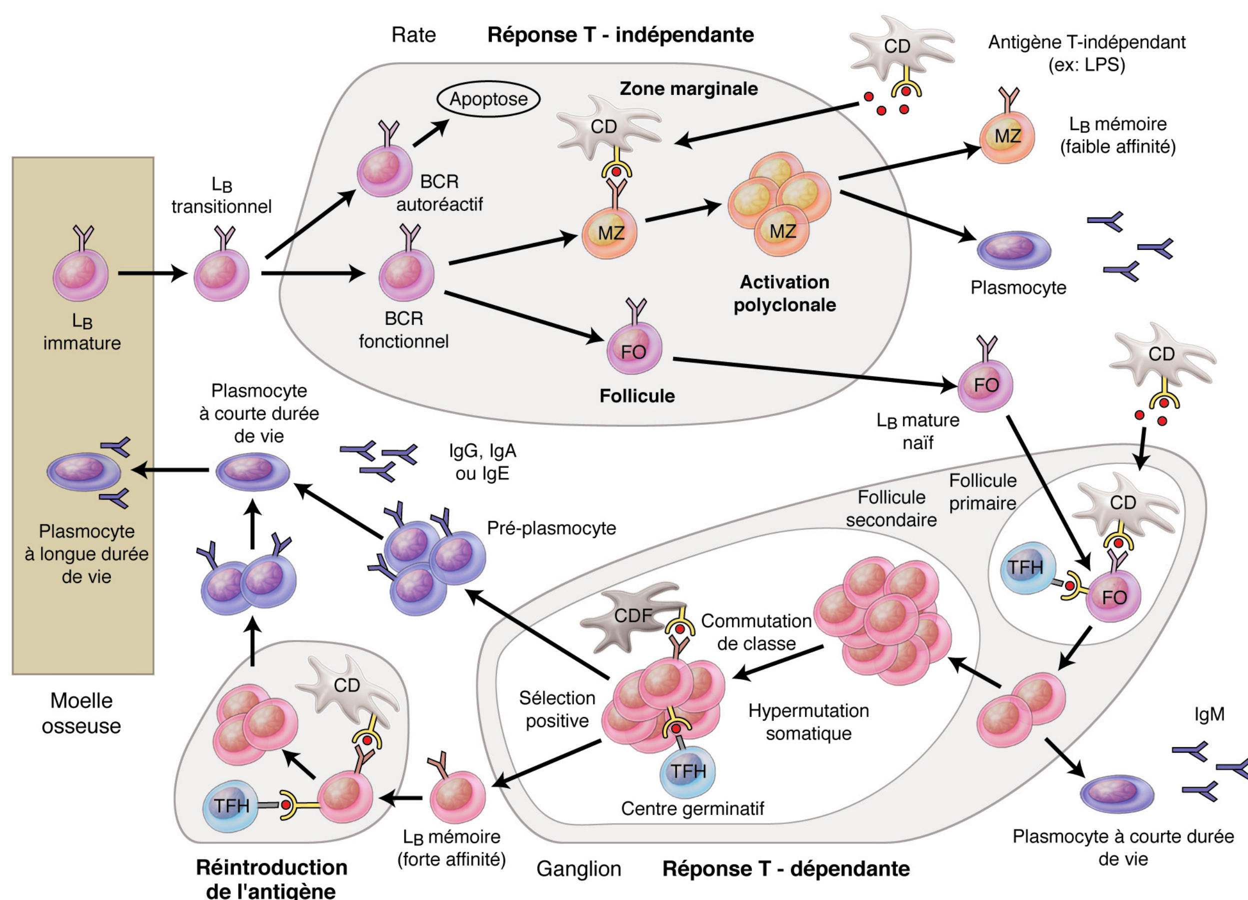
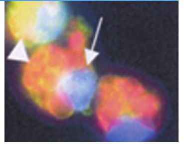


Fig. 1-13 ***Dynamique de la réponse humorale.***
L_B, lymphocyte B ; CD, cellule dendritique ; MZ, lymphocyte B de la zone marginale ; FO, lymphocyte B folliculaire ; TFH : lymphocyte T folliculaire helper.



répondre à des antigènes thymo-indépendants véhiculés par le sang. Ces cellules représentent la première ligne de défense contre des pathogènes dont les bactéries encapsulées sont les prototypes. Lors du contact avec leur antigène, les cellules B de la zone marginale prolifèrent et se transforment rapidement soit en plasmocytes producteurs d'IgM soit en cellules mémoires. Les cellules B matures folliculaires spléniques quittent la rate et forment le pool des lymphocytes B matures naïfs. Ces cellules circulent alors en permanence entre les organes lymphoïdes et le sang. Elles n'ont pas encore rencontré leur antigène mais elles sont déjà programmées pour répondre à une stimulation thymodépendante. Une des questions primordiales de la réponse humorale est de savoir où se produit la rencontre entre la cellule B spécifique de l'antigène et le lymphocyte T porteur d'un TCR spécifique du même antigène. En effet, la proportion de lymphocytes naïfs spécifiques d'un antigène donné est environ d'un sur dix mille à un sur un million. De ce fait, la probabilité pour qu'un lymphocyte B rencontre un lymphocyte T de même spécificité est d'une chance sur 10^8 à 10^{12}. Non seulement la probabilité de rencontre est faible mais la localisation des cellules B et des cellules T est différente dans le ganglion périphérique.

Lorsqu'un antigène est introduit dans l'organisme, celui-ci est pris en charge localement par les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques ayant capté l'antigène migrent des tissus vers le ganglion locorégional. D'autre part, les cellules T naïves circulent à travers la zone corticale du ganglion lymphatique. Elles se fixent de façon transitoire et aléatoire sur chaque cellule dendritique qu'elles rencontrent. Cette fixation transitoire permet à la cellule T de tester un grand nombre de complexes CMH-peptides. Lorsque la cellule T réagit spécifiquement par l'intermédiaire de son récepteur avec un complexe CMH-peptide, la liaison entre la cellule présentatrice et le lymphocyte T est rapidement stabilisée par des molécules d'adhérence. De leur côté, les cellules B spécifiques de l'antigène entrent dans le ganglion au niveau des zones T puis elles gagnent un follicule primaire de la zone B tout en « scannant » pendant leur migration la présence de leur antigène. Les cellules B qui ont été activées par l'antigène demeurent dans la zone T juste à la jonction avec la zone B, tandis que les cellules B naïves gagnent rapidement la zone B du ganglion sans s'arrêter. Ainsi, les cellules B activées par l'antigène se trouvent sélectivement immobilisées dans une zone où la chance de rencontrer un lymphocyte T auxiliaire spécifique de l'antigène est maximale.

Les cellules T nouvellement activées par les cellules dendritiques expriment de façon transitoire le récepteur CXCR5. Si ces cellules interagissent avec une cellule B activée, l'expression de CXCR5 devient constitutive et la cellule T se différencie en cellule T folliculaire. On ne connaît pas encore les signaux qui permettent la différenciation en cellule T folliculaire. On sait cependant que ces cellules auxiliaires particulières expriment le facteur de transcription BCL-6, les molécules membranaires CD40L et ICOS, et produisent la cytokine IL-21. Les cellules T folliculaires expriment à leur surface, comme les lymphocytes B activés, le récepteur de chimiokine CXCR5, ce qui leur permet de migrer comme les lymphocytes B dans les follicules primaires sous l'action de la chimiokine CXCL13 synthétisée par les cellules folliculaires dendritiques.

Les lymphocytes B deviennent des cibles pour les lymphocytes T lorsque l'antigène fixé sur les Ig de surface est internalisé, apprêté et présenté par des molécules de classe II du CMH. Lorsqu'un lymphocyte T auxiliaire activé reconnaît le complexe CMH-peptide sur le lymphocyte B, il fournit au lymphocyte B les cosignaux nécessaires à sa prolifération et à sa différenciation. La coopération B-T ne se fait pas avec des lymphocytes T naïfs mais avec des lymphocytes T auxiliaires activés. Il est donc nécessaire que ces cellules T soient préalablement activées par les cellules dendritiques présentant des peptides antigéniques du même pathogène. Bien que l'épitope reconnu par les cellules T doive être lié à celui reconnu par la cellule B, les deux cellules peuvent ne pas reconnaître exactement le même épitope. En effet, les cellules T reconnaissent des petits peptides d'une molécule antigénique qui peuvent être différents de ceux reconnus sur la même protéine par le lymphocyte B. Pour les antigènes naturels plus complexes comme les virus, les cellules T et B peuvent même ne pas reconnaître la même protéine. En revanche, il est crucial que le peptide reconnu par la cellule T soit associé physiquement à l'antigène reconnu par les cellules B afin que les lymphocytes B puissent produire le peptide approprié après internalisation de l'antigène.

L'activation spécifique du lymphocyte B par le lymphocyte T sensibilisé par le même antigène ou le même pathogène dépend de la capacité de la cellule B à concentrer le complexe peptide spécifique-CMH à sa surface. Il existe un seuil en dessous duquel la présentation du complexe est insuffisante pour activer le lymphocyte T. La quantité de complexes CMH-peptide présents à la surface du lymphocyte B dépend de l'activation du BCR. En effet, une cellule B fixant par ces Ig de surface un antigène exprimera dix mille fois plus de complexes peptide-CMH que si le peptide est endocyté par une voie n'impliquant pas l'intervention du BCR. Ce mécanisme permet donc de réguler la réponse par anticorps puisque seules les cellules B spécifiques de l'antigène ayant fixé l'antigène par leurs immunoglobulines de surface pourront être aidées par les lymphocytes T spécifiques de l'antigène.

La cellule T folliculaire active les cellules B lorsqu'elle reconnaît le complexe CMH-peptide approprié à la surface de la cellule B (fig. 1-14). La reconnaissance spécifique d'un complexe CMH-

LA COOPERATION CELLULAIRE DANS LA RÉPONSE PAR ANTICORPS

Les mécanismes qui conduisent à la production des anticorps par les lymphocytes B sont divers. Sur la base du type de réponse par anticorps qu'ils suscitent, on distingue deux grandes catégories d'antigènes.
Les antigènes T-indépendants activent les cellules B sans la coopération des cellules T. Ces antigènes peuvent être des activateurs polyclonaux (TI-1) ou des polymères (TI-2) et correspondent le plus souvent à des composants de parois bactériennes. La réponse par anticorps vis-à-vis des antigènes thymo-indépendants est caractérisée par une production certes rapide mais quasiment exclusive d'IgM de faible affinité.
Les antigènes T-dépendants sont captés par une cellule dendritique et présenté à des cellules T auxiliaires dénommées lymphocytes T folliculaire qui s'active, exprime le marqueur d'activation (CD40L) et sécrète des cytokines (IL-21). Le même antigène est capté par les cellules B, apprêtés et présentés aux lymphocytes T folliculaires qui activent le lymphocyte B via CD40L et la production d'IL-21. Au sein des ganglions lymphatiques, la colocalisation des lymphocytes T et B est sous la dépendance de certaines chimiokines, en particulier de CXCL13.
Les cellules B activées prolifèrent et se différencient en cellules productrices d'anticorps. Les cytokines des cellules T auxiliaires de type Th1 et Th2 contrôlent les mécanismes de commutation de classes. Les mutations des gènes des immunoglobulines, suivies de la sélection des clones de haute affinité, sont la base de la maturation d'affinité. Ces processus se déroulent dans les centres germinatifs. Une fois ce processus achevé, les cellules B matures commutées et hypermutées quittent le centre germinatif et se différencient soit en cellules mémoires exprimant des IgG, IgA ou des IgE de membrane, soit en plasmocytes.
Les lymphocytes B mémoires permettent une réponse secondaire plus rapide et de meilleure qualité lors de la réexposition à l'antigène.

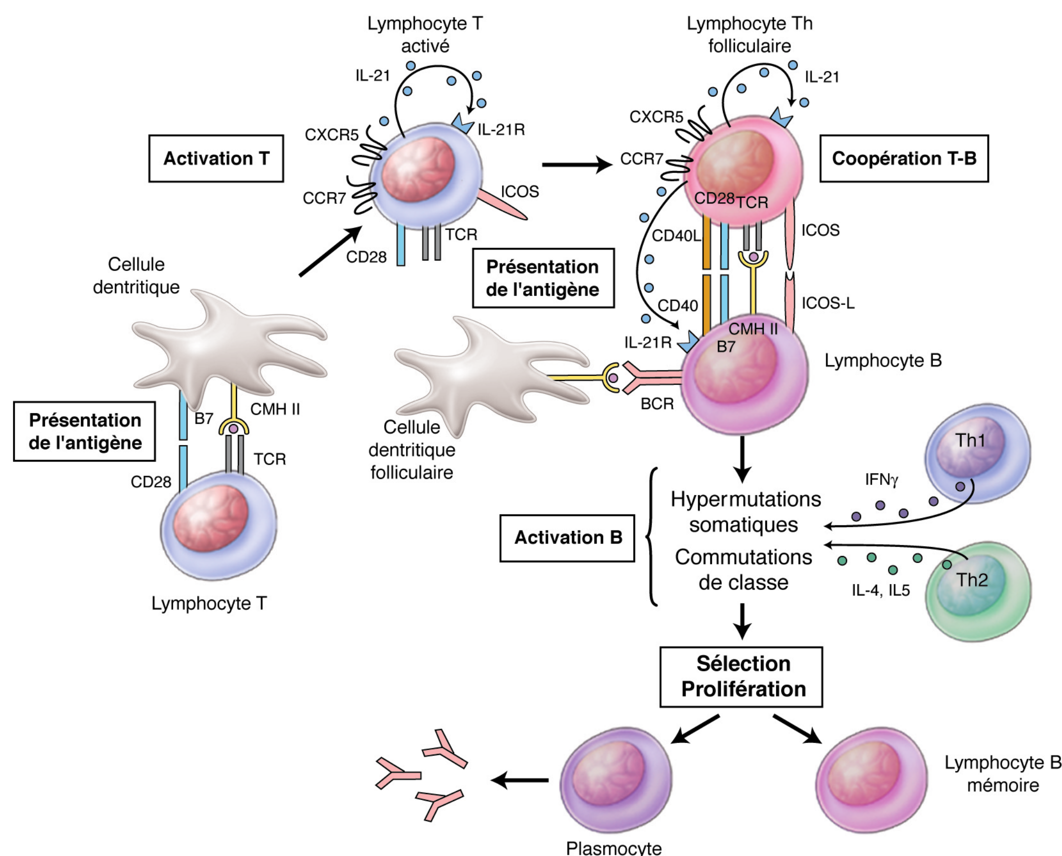


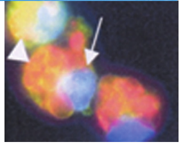
Fig. 1-14 *Activation T-dépendante des lymphocytes B.*

peptide sur la cellule B conduit la cellule T à synthétiser des protéines solubles et membranaires qui vont activer de façon synergique la cellule B. Parmi les interactions membranaires B-T, l'interaction entre le ligand CD40L présent sur le lymphocyte T et CD40 présent sur le lymphocyte B est fondamentale dans le contrôle de l'activation du lymphocyte B. D'autres molécules membranaires, comme le couple B7-RP/ICOS, favorisent aussi l'activation des cellules B par les lymphocytes T folliculaires. Parmi les facteurs solubles produits par les cellules T folliculaires, l'IL-21 est la cytokine qui joue un rôle primordial dans la prolifération, l'activation et la différenciation des lymphocytes B.

L'interaction entre la cellule B et le lymphocyte T folliculaire spécifique activé permet la formation d'un premier foyer d'expansion clonale. Une fraction de ces cellules se transforme rapidement en plasmocytes à IgM de demi-vie courte et de faible affinité, permettant la mise en place d'une réponse rapide à l'encontre de l'agent ayant provoqué la réponse. Une autre fraction migre dans un follicule primaire pour y former un centre germinatif.

Les follicules primaires contiennent des cellules folliculaires dendritiques. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans la survie et la recirculation continue des cellules B naïves. Elles attirent aussi les cellules B activées, les cellules T folliculaires via la production de CXCL13, ligand de CXCR5. Elles contribuent ainsi au processus sélectif permettant la maturation de l'affinité de la réponse par anticorps. L'origine des cellules folliculaires dendritiques reste obscure. Elles n'expriment jamais de molécules de classe II et ne proviennent pas de la moelle. Leur rôle dans la maturation de l'affinité tient à leur capacité de fixer les antigènes sous forme native combinés à des anticorps spécifiques. Les complexes antigène-anticorps se fixent sur les récepteurs de fragments Fc des cellules dendritiques. Elles peuvent ainsi garder l'antigène durant de longues périodes : des mois, voire des années. Lorsqu'une cellule B activée entre dans un follicule lymphoïde primaire, elle commence par se diviser intensément et forme ainsi un centre germinatif. Les centres germinatifs apparaissent au septième jour au cours d'une réponse primaire et dès la trente-sixième heure après réinjection de l'antigène (réponse secondaire). Les centres germinatifs sont essentiellement constitués de cellules blastiques qui se divisent toutes les six heures, repoussant en périphérie les petits lymphocytes B des follicules primaires qui ne sont pas spécifiques de l'antigène et vont constituer la couronne périfolliculaire. Au bout d'une soixantaine d'heures, le centre germinatif contient environ soixante mille blastes. La prolifération intense des cellules dans les centres germinatifs augmente considérablement le nombre de cellules B spécifiques de l'antigène. Ces blastes se polarisent alors en une zone sombre contenant les centroblastes, tandis que les centrocytes constituent une zone claire au contact des cellules folliculaires dendritiques. La plupart des centrocytes meurent par apoptose et sont digérés par les macrophages résidents. Les rares centrocytes sélectionnés gagnent la partie apicale de la zone claire où ils commencent leur différenciation en plasmocytes ou en cellules B mémoires. En l'absence de restimulation, la taille des follicules diminue dès le quinzième jour pour disparaître totalement à la troisième semaine.

La maturation de l'affinité au cours de la réponse immune peut être vue comme un processus darwinien qui nécessite en premier lieu la génération d'un répertoire B diversifié puis la sélection des clones B ayant, par ce processus, acquis une forte affinité pour l'antigène.



La variabilité est générée par les hypermutations somatiques. Celles-ci ont lieu au niveau des centroblastes en division. Leur taux est d'environ une mutation pour mille paires de bases par division. Eu égard à la taille des gènes V, on estime qu'à chaque division, la cellule fille acquiert une mutation ponctuelle de son récepteur. Ces récepteurs mutants sont exprimés sur les centroblastes puis sur les centrocytes, cellules qui dérivent toutes des quelques cellules B spécifiques de l'antigène qui ont formé initialement le centre germinatif.

Les centrocytes interagissent dans la zone claire avec les cellules folliculaires dendritiques qui expriment l'antigène à leur surface. Les mutations somatiques peuvent augmenter ou diminuer l'affinité de l'Ig de surface pour l'antigène. Les centrocytes dont les récepteurs ne se fixent plus sur l'antigène meurent par apoptose, alors que ceux qui se fixent avec une forte affinité expriment la protéine Bcl2 et survivent. Si un centrocyte fixe et internalise l'antigène, il migre dans la région externe de la zone claire ou les cellules T exprimant CD40L sont concentrées. Au cours de la seconde étape de sélection, les centrocytes coopèrent avec les cellules T folliculaires spécifiques de l'antigène. Les signaux de costimulation solubles et membranaires fournis par les cellules T induisent la prolifération des cellules B et T spécifiques et leur différenciation en cellules mémoires ou en plasmocytes.

Les cellules B qui ont passé avec succès ce processus sélectif peuvent subir le processus de commutation de classe. La capacité pour une cellule B de synthétiser un isotype particulier est sous la dépendance directe de l'environnement cytokinique produit par les lymphocytes T auxiliaires spécifiques. Chez la souris, les cellules Th2 synthétisent de l'IL-4 qui favorise la production d'IgG1 et d'IgE, du TGFβ qui favorise une réponse à base d'IgG2b et d'IgA, et de l'IL-5 qui induit la sécrétion d'IgA. Les lymphocytes Th1 peuvent aussi participer à la commutation de classe par le biais de la synthèse d'IFNγ qui favorise la production d'IgG2a et d'IgG3 chez la souris.

Une fois ce processus achevé, les cellules B matures hypermutées et commutées quittent le centre germinatif et se différencient :

– soit en cellules mémoires exprimant des IgG, IgA ou des IgE de membrane ;

– soit en plasmocytes à IgG, IgA ou IgE à demi-vie courte.

La durée de vie des plasmocytes est variable, la plupart survivent quatre semaines après leur différenciation finale. Toutefois, dans certaines conditions, les plasmocytes peuvent avoir une durée de vie plus longue, ce qui explique la persistance d'un taux d'anticorps spécifiques élevé longtemps après l'infection ou la vaccination : cela est dû à la migration de certains plasmocytes dans la moelle osseuse ; à ce niveau, les plasmocytes reçoivent des cellules stromales des signaux permettant leur survie prolongée.

La deuxième possibilité pour la cellule B est de se transformer en cellule mémoire. Les cellules mémoires migrent dans tous les organes lymphoïdes. Ces cellules ne sécrètent pas d'anticorps au cours de la réponse primaire mais peuvent être rapidement activées après un second contact avec le même antigène.

Lors d'une réexposition à un antigène, deux types de réponse sont observés :

– dans le premier cas, les lymphocytes B mémoires sont réactivés par leur antigène et coopèrent avec un lymphocyte T spécifique du même antigène. Il s'en suit un nouveau cycle de prolifération et de différenciation en plasmocytes à IgG, IgA et IgE (fig. 1-14) ;

– une voie plus récemment décrite montre que l'activation des cellules B mémoires peut être le fait de cellules T activées non spécifiques du même antigène qui agissent sur les cellules B par un effet « *bystander* » via CD40L et la production de cytokines. S'en suivent la prolifération de cellules B mémoires et la genèse de plasmocytes non spécifiques de l'antigène introduit. Un tel phénomène de stimulation polyclonale des cellules B mémoires à chaque rencontre avec un antigène pourrait expliquer la persistance des diverses spécificités d'anticorps acquises tout au long de la vie.

FONCTIONS EFFECTRICES DES ANTICORPS

Les anticorps sont produits par les cellules B. Leur production est la contribution majeure des cellules B à la réponse immunitaire adaptative (fig. 1-15). Les anticorps ont été les premières molécules de la réponse immune spécifique à être caractérisées et sont encore aujourd'hui les mieux connues. Les anticorps forment dans leur ensemble une famille de protéines plasmatiques connues sous le nom d'immunoglobulines.

La molécule d'immunoglobuline a deux fonctions distinctes : la première est de se fixer spécifiquement sur des molécules du pathogène qui a induit la réponse immunitaire ; la seconde est de recruter des cellules ou des molécules capables de détruire le pathogène contre lequel elle est dirigée. Ces fonctions sont structurellement séparées sur la molécule d'immunoglobuline. La partie responsable de la fixation sur l'antigène, dont la structure est extrêmement variable d'une molécule d'immunoglobuline à l'autre, est dénommée région variable et est portée par la partie de l'immunoglobuline nommée Fab. Cette variabilité permet à chaque immunoglobuline de reconnaître un antigène particulier. L'ensemble du répertoire d'anticorps d'un individu est assez divers pour permettre la reconnaissance de n'importe quel antigène. La région de la molécule responsable des fonctions effectrices ne varie pas de façon aussi considérable. Cette région est dénommée région constante (Fc), bien qu'en fait elle puisse exister sous cinq formes différentes. Ces cinq formes caractérisent l'isotype de la molécule d'immunoglobuline. Ce sont les isotypes qui sont spécialisés dans l'activation de tel ou tel mécanisme effecteur.

Parmi les fonctions portées par le fragment Fab, on notera les réactions de neutralisation des toxines bactériennes, le blocage de l'infectiosité des virus ou de l'adhérence des bactéries aux surfaces épithéliales.

Le fragment Fc permet, quant à lui, le transport des anticorps de leur site de production vers tous les compartiments de l'organisme. La destination des anticorps est déterminée par leur isotype qui peut limiter leur diffusion ou, au contraire, favoriser leur transport vers différents compartiments. C'est aussi le Fc qui détermine la demi-vie des anticorps.

Les premiers anticorps produits lors de la réponse immunitaire à médiation humorale sont des IgM de faible affinité. Les IgM ont une structure pentamérique. Leurs dix sites de fixation à l'antigène peuvent se combiner simultanément à un antigène multimérique, ce qui augmente l'avidité de ces anticorps pour l'antigène et compense ainsi leur relativement faible affinité. Une autre conséquence de la structure particulière des IgM est leur grande taille, confinant ce type d'immunoglobulines au sang circulant.

Les anticorps de classe IgG sont de petite taille et diffusent aisément du sang vers les tissus.

Les IgE sont présentes à très faible concentration dans le sang. On les trouve à la surface des mastocytes situés sous la peau et les muqueuses et le long des vaisseaux du tissu conjonctif.

Les principaux sites de synthèse et de sécrétion des IgA sont l'intestin, le poumon, le lait maternel, les larmes et la salive. La fonction principale des IgA est de protéger les surfaces épithéliales contre des agents infectieux, alors que les IgG protègent le milieu extracellulaire. Les IgA sont transportées au niveau muqueux grâce à un phénomène actif interagissant spécifiquement avec le fragment Fc des IgA et que l'on dénomme transcytose des IgA.

Les anticorps de forte affinité neutralisent les toxines, les bactéries et les virus mais ne peuvent pas par eux-mêmes éliminer

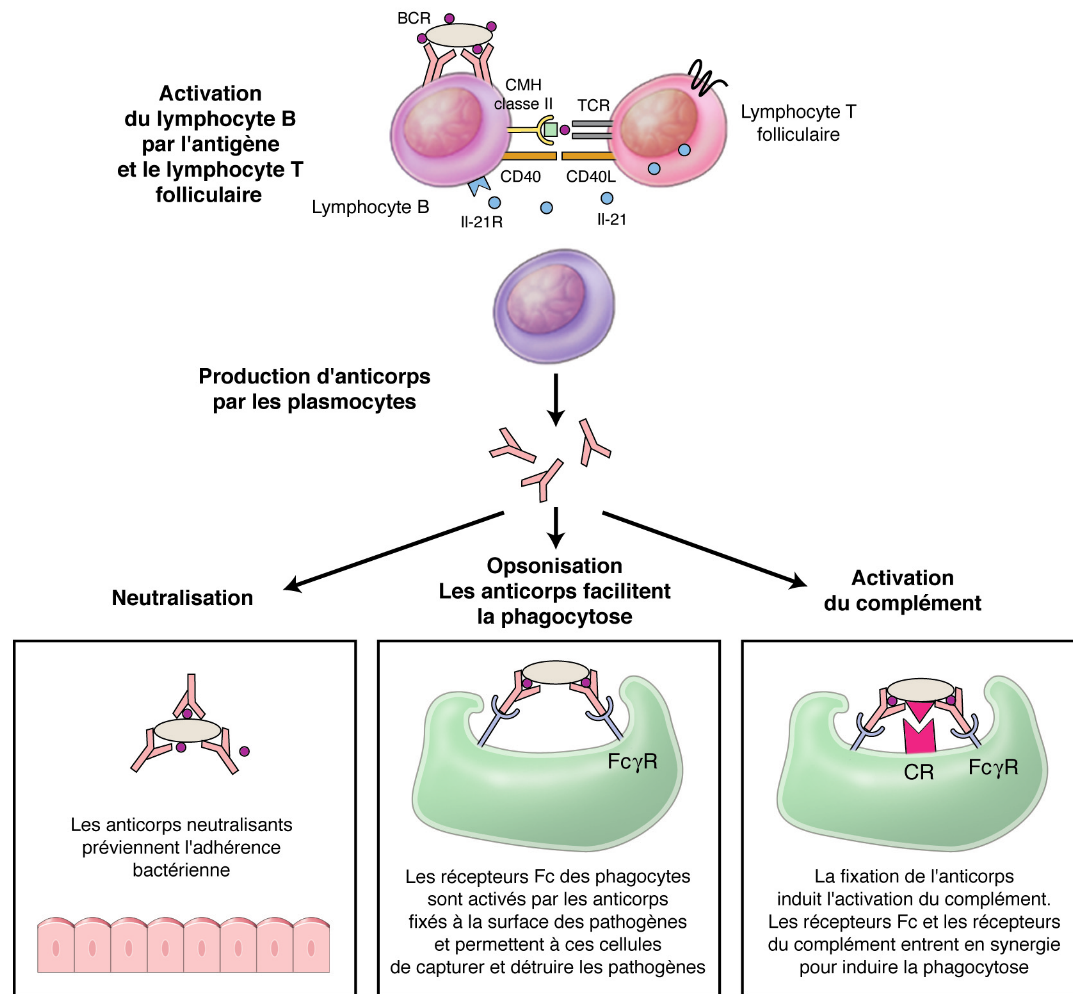


Fig. 1-15 *Fonctions effectrices des anticorps.*

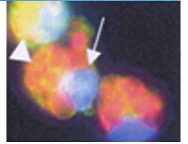
physiquement le pathogène ou ses produits de l'organisme. De plus, de nombreux micro-organismes ne sont pas neutralisés par les anticorps et doivent donc être éliminés autrement. Afin d'éliminer ce type de pathogènes, les anticorps peuvent activer le système du complément qui permet l'élimination des bactéries et des virus en augmentant leur phagocytose et leur endocytose. Ils peuvent aussi activer une grande variété de cellules effectrices en interagissant avec les récepteurs de fragments Fc (FeR) qu'elles expriment à leur surface. Parmi ces cellules, les cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles) ingèrent les bactéries préalablement opsonisées par des anticorps. D'autres cellules, comme les éosinophiles, les mastocytes et les cellules NK, peuvent aussi être activées par les récepteurs de fragments Fc présents à leur surface.

II – Maladies auto-immunes

Tolérance au soi

ÉVOLUTION DU CONCEPT DE TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Au début du siècle dernier, Paul Ehrlich avait proposé la notion d'*horror autotoxicus* pour désigner l'incapacité de l'organisme à se mettre en danger par la production d'autoanticorps toxiques. Ce postulat a été confirmé par la découverte des règles de compatibilité transfusionnelle par Karl Landsteiner, qui lui ont permis de définir le système ABO en démontrant l'existence d'anticorps naturels dirigés contre l'antigène non exprimé et l'absence d'autoanticorps contre l'antigène autologue. Les expériences conduites par Burnet et Medawar ont montré que l'organisme devait acquérir la capacité de discriminer le soi du non-soi pendant la vie embryonnaire et que les



clones autoréactifs étaient éliminés pendant la vie fœtale. Cette interprétation a permis de forger le concept de tolérance immunitaire.

La théorie originelle de la distinction entre soi et non-soi s'est ultérieurement modifiée pour s'accommoder des nouvelles découvertes, incompatibles avec ce modèle soi/non-soi, telles que : la génération à partir de lymphocytes B activés de cellules potentiellement autoréactives via le phénomène d'hypermutation (cf. *supra*) ; la nécessité pour le lymphocyte T de recevoir, en plus du signal procuré par l'interaction TCR-peptide-CMH, un second signal apporté par des cellules présentatrices d'antigènes exprimant les molécules dites de costimulation ; ou encore la « théorie du danger » défendue par Polly Matzinger qui stipule que la cellule présentatrice d'antigène, pour fournir ce second signal, doit elle-même recevoir un signal endogène d'« alarme » ou de « danger » provenant d'une cellule lésée ou soumise à un stress. Il paraît clair aujourd'hui que la tolérance immunitaire correspond davantage à un état physiologique acquis où le système immunitaire ne réagit pas de façon agressive contre les composants de l'organisme dans lequel il s'est développé, plutôt qu'à un état de non-réponse contre les constituants du soi. La tolérance désigne donc l'ensemble des mécanismes inhibant ou contrôlant une réponse dirigée contre un antigène du soi, ou autoantigène.

MÉCANISMES DE TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Les récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T et B sont générés au hasard par le processus de recombinaison des différents segments géniques V, D et J codant les domaines variables de ces molécules. Entre 20 % et 50 % des TCR et des BCR ont une affinité potentiellement dangereuse pour les antigènes du soi. Par ailleurs, des clones B autoréactifs peuvent aussi être générés par hypermutation somatique lors de leur différenciation dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes périphériques. L'élimination des clones autoréactifs implique donc des mécanismes de tolérance immunitaire intéressant aussi bien le compartiment T que le compartiment B. Classiquement, les mécanismes de tolérance lymphocytaire sont distingués selon leur localisation anatomique en deux grandes catégories : l'une centrale, survenant dans les organes lymphoïdes centraux (thymus pour les cellules T et moelle osseuse pour les cellules B), et l'autre périphérique, prenant place dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, système lymphoïde associé aux muqueuses).

La tolérance peut être acquise selon cinq mécanismes (fig. 1-16) :

– l'élimination des cellules autoréactives par délétion clonale, qui intervient dans les organes lymphoïdes centraux précocement au cours de leur différenciation ;

– la neutralisation fonctionnelle des cellules autoréactives, dénommée « anergie clonale », qui se traduit par l'inaptitude des cellules à répondre à une stimulation par l'antigène ;

– la réédition du récepteur qui permet la génération de nouveaux récepteurs ayant perdu leur autoréactivité ;

– la régulation extrinsèque des cellules T, dénommée « indifférence lymphocytaire » ou « ignorance lymphocytaire » ;

– l'immunorégulation des cellules autoréactives par des cellules régulatrices à activité suppressive ou par d'autres facteurs, tels que des facteurs de croissance ou des médiateurs pro-inflammatoires.

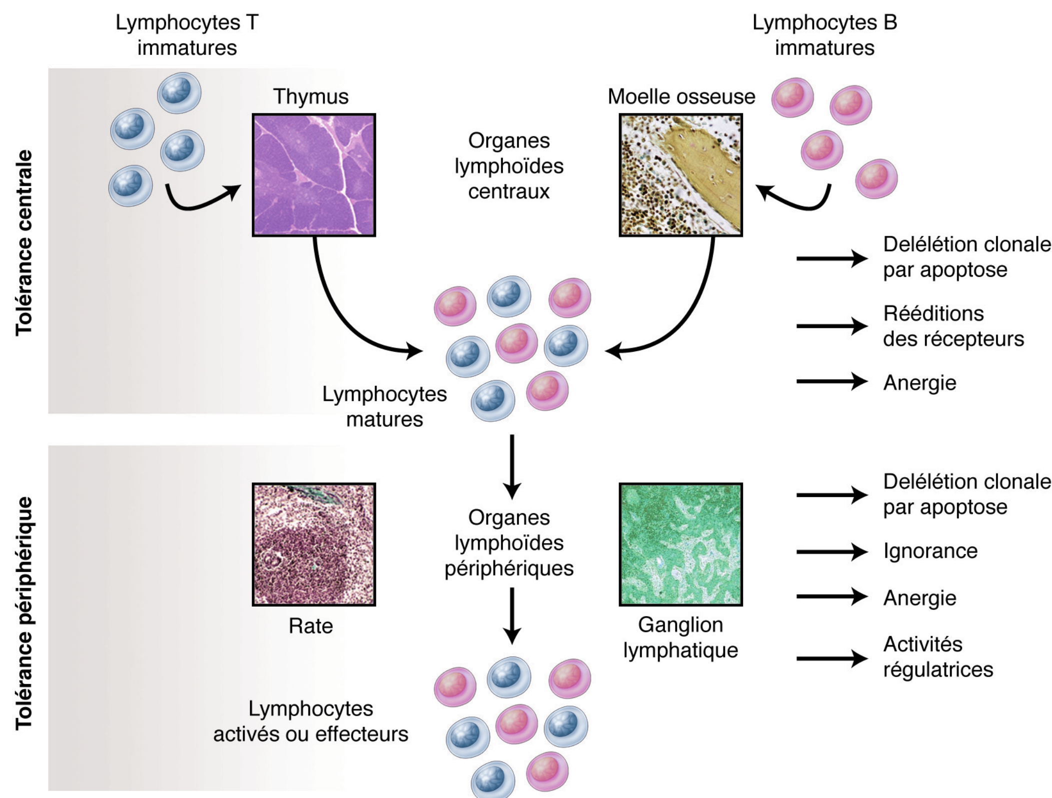


Fig. 1-16 ***Mécanismes de la tolérance centrale et périphérique.***

LES ACTEURS ET LES MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Les mécanismes de tolérance sont nécessaires en raison de la production aléatoire d'une grande variété de récepteurs antigéniques, dont certains peuvent se lier à des antigènes du soi.
La tolérance centrale aux antigènes du soi est acquise dans le thymus par délétion des cellules T dont les TCR se lient avec une forte affinité aux antigènes du soi intrathymiques.
La tolérance périphérique repose sur quatre mécanismes principaux. Les cellules autoréactives du sang peuvent ignorer des antigènes du soi lorsque ceux-ci sont séquestrés dans certains tissus, comme les tissus oculaires. Leur réponse à un antigène du soi peut ainsi être supprimée si l'antigène est présent dans un site privilégié. Les cellules autoréactives peuvent, en l'absence de signal de costimulation, être rendues anergiques et donc incapables de répondre à une stimulation antigénique, ou bien être éliminées par délétion clonale en cas d'hyperactivation (AICD). Enfin, le dernier mécanisme est l'immunorégulation, c'est-à-dire la suppression de clones T autoréactifs par d'autres populations lymphocytaires T : les lymphocytes T régulateurs naturels ($CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$) et les lymphocytes T régulateurs induits, comme les Tr1 (IL-10) et les Th3 (TGFβ).
Les gènes qui influencent les réponses immunitaires sont pour certains liés au CMH, pour d'autres non. Ils déterminent le niveau de la réponse immunitaire, la susceptibilité aux infections et aux maladies auto-immunes. Des altérations dans beaucoup de ces gènes sont responsables d'immunodéficiences ou de réponses immunitaires anormales (gène *AIRE* et syndrome APECED, par exemple).
L'émergence de maladies auto-immunes combine les influences de la génétique et de l'environnement.

TOLÉRANCE DES LYMPHOCYTES T

Tolérance centrale

Le répertoire lymphocytaire T exprimé en périphérie résulte des mécanismes de sélection positive et de sélection négative qui ont lieu dans le thymus. La sélection positive est un processus destiné à favoriser la survie et l'expansion des thymocytes qui reconnaissent les peptides du soi complexés aux molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales de la corticale thymique. La sélection négative a pour but d'éliminer les cellules fortement réactives vis-à-vis des peptides du soi présentés par les molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales et les cellules dendritiques de la médullaire thymique.

Les cellules soumises à la sélection négative ou échappant à la sélection positive meurent rapidement par apoptose. La délétion clonale des lymphocytes T autoréactifs est une étape essentielle dans les processus de tolérance immune qui se traduit par l'élimination de 90 % des thymocytes entrant en différenciation. Les thymocytes en voie de différenciation ont aussi la possibilité d'effectuer une réédition de leur TCR ayant une forte affinité pour un antigène du soi. Dans ce cas, l'expression du TCR est diminuée et, grâce aux recombinases RAG (*Recombination-Activating Gene*) qui permettent le réarrangement des locus codant les chaînes α et β, la première chaîne α synthétisée est remplacée par une seconde chaîne. Ce second mécanisme de tolérance centrale permet donc *in fine*, la perte de la spécificité anti-soi.

Le thymus intervient dans les processus de tolérance T non seulement par la délétion des cellules T autoréactives, mais aussi par la sélection positive des cellules T dites régulatrices $CD4^+$ $CD25^{high}$. Il est désormais clairement établi que ces cellules constituent une lignée distincte de cellules T matures qui prend son origine au niveau du thymus et nécessite une interaction forte avec les cellules épithéliales thymiques exprimant un complexe molécules CMH de classe II-peptide du soi. Le thymus contribue ainsi aux mécanismes de tolérance périphérique via la génération de lymphocytes T régulateurs dont les caractéristiques sont abordées plus bas.

Les structures tridimensionnelles des molécules de classe I et de classe II du CMH sont assez semblables et toutes deux possèdent un site de liaison peptidique. Le peptide va combiner certains de ses aminoacides avec la molécule de CMH, tandis que d'autres interagiront avec le TCR. Ainsi, pour une protéine antigénique donnée, seuls quelques peptides pourront interagir avec les résidus d'un antigène du CMH donné et être présentés. Le très grand polymorphisme des allèles du CMH s'exprime essentiellement au niveau du site de fixation peptidique, conférant ainsi à chaque allèle une certaine spécificité à l'égard des millions de peptides issus de la dégradation protéique.

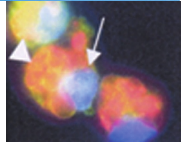
Au total, on estime que chaque molécule de CMH, qui ne peut lier qu'un seul peptide à la fois, présente une potentialité de liaison pour quelques milliers de peptides différents. Du fait de ce tri intracellulaire, dépendant des allèles hérités, on voit que le système immunitaire n'a qu'une vue très partielle du soi et que celle-ci diffère d'un individu à l'autre. Le répertoire des lymphocytes T pour les antigènes étrangers, sélectionné dans le thymus par les molécules du CMH du soi et donc de ces peptides, sera étroitement contraint et façonné par ce filtre initial, ce qui explique en partie les associations observées entre certains allèles du CMH et certaines maladies auto-immunes (tableau 1-VI).

Tableau 1-VI – Complexe majeur d'histocompatibilité et maladies auto-immunes associées.

Maladies auto-immunes	Antigène HLA	Risque relatif
Choriorétinopathie de type *birdshot*	A29	50-224
Spondylarthrite	B27	87,4
Lupus systémique	DR3	5,8
Thyroïdite de Hashimoto	DR5	3,2
Sclérose en plaques	DR2	4,8
Myasthénie	DR3	2,5
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	4,2
Diabète de type 1	DR3/DR4	25

Concept d'expression thymique d'antigènes spécifiques de tissu

La diversité des antigènes du soi accessibles au répertoire T établi dans le thymus va déterminer l'étendue et la spécificité de la tolérance centrale. Différentes catégories de cellules présentatrices d'antigènes, essentiellement les cellules épithéliales thymiques (CET) de la médullaire et de la corticale, les cellules dendritiques thymiques et les macrophages, contribuent à la diversité des antigènes exprimés dans le thymus. L'absence d'autoréactivité vis-à-vis de protéines exprimées spécifiquement dans un tissu était auparavant considérée comme la conséquence exclusive de mécanismes de tolérance périphérique. En effet, n'étant pas représentés au niveau thymique, ces antigènes spécifiques de tissu ne pouvaient intervenir dans la délétion centrale des clones T autoréactifs. Depuis une décennie, les travaux démontrant l'expression thymique d'autoantigènes spécifiques de tissu chez l'homme, la souris ou le rat, se sont progressivement accumulés (tableau 1-VII). Récemment, les travaux de l'équipe de Klein ont révélé la diversité des protéines des tissus représentés dans le thymus humain. On estime qu'environ 5 % à 10 % des protéines du soi sont présentes au niveau du thymus. Ce concept est dénommé « *promiscous gene expression* ». Cette expression de gènes spécifiques de tissu est une propriété physiologique des cellules épithéliales thymiques, en particulier des cellules épithéliales thymiques de la médullaire



(CETm) et persiste aussi longtemps que des cellules T émigrent du thymus, même après l'involution thymique. Ce phénomène est conservé chez l'homme et la souris. Certains des gènes tissulaires exprimés par les CETm sont regroupés sur des segments chromosomiques.

Tableau 1-VII – Autoantigènes exprimés dans le thymus et maladies auto-immunes associées.

Maladies auto-immunes	Autoantigènes candidats
Insuffisance surrénalienne	Cyp11a1
Gastrite auto-immune	H^+/K^+-ATPase, facteur intrinsèque
Uvéite auto-immune	Antigène S, IRBP
Thyroïdite de Hashimoto	Thyroglobuline, TPO
Sclérose en plaques	PLP, MBP, MOG
Myasthénie	nAChR
Polyarthrite rhumatoïde	Collagène de type 2
Diabète de type 1	Insuline, GAD65, IA-2
APECED	Nombreux autoantigènes

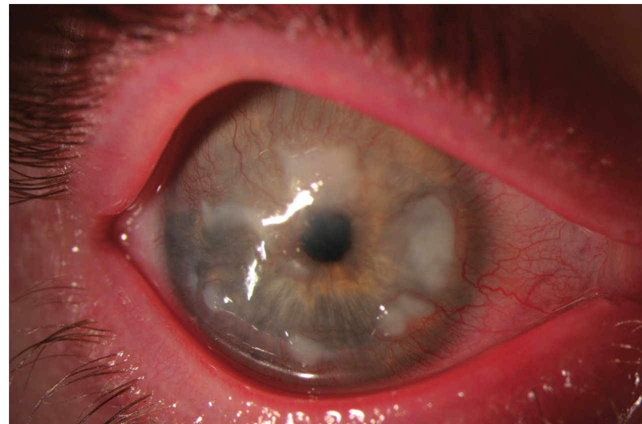


Fig. 1-17 ***Atteinte cornéenne dans le cadre d'un syndrome APECED (fréquence inférieure à 10 % des cas).***

La base moléculaire de ce phénomène a été découverte par l'équipe de Mathis et Benoist grâce à la caractérisation de souris invalidées pour le gène *AIRE*. Le gène *AIRE* (*Auto-Immune Regulator*), initialement identifié chez l'homme, code un facteur de transcription fortement exprimé dans le thymus, notamment par les CETm. Chez l'homme, les mutations de ce gène (une cinquantaine en a été identifiée) conduisent à une maladie héréditaire monogénique définit comme le syndrome poly-endocrinien auto-immun de type 1 (*Auto-immune Polyendocrinopathy Syndrome type 1*), ou APECED (*Auto-immune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*).

L'APECED est caractérisé par un ensemble de manifestations pathologiques, notamment auto-immunes, touchant particulièrement les glandes endocrines (tableau 1-VIII, fig. 1-17) et par la production d'autoanticorps dirigés contre les composants des organes affectés, une atteinte cornéenne peut également être observée.

Tableau 1-VIII – Manifestations pathologiques du syndrome APECED.

Composant de l'APECED	Prévalence (%)
Insuffisance surrénalienne	66-100
Hypoparathyroïdisme	77-100
Candidose chronique	73-100
Dystrophie ectodermale	10-77
Thyroïdite de Hashimoto	8-18
Hypogonadisme	30-61
Alopécie	27-72
Diabète de type 1	4-23
Gastrite auto-immune	6-20

Les souris $AIRE^{-/-}$ présentent des manifestations auto-immunes proches de celles observées au cours du syndrome APECED, avec une infiltration lymphocytaire des organes cibles associée à la présence d'autoanticorps. L'analyse comparative du transcriptome des cellules thymiques des souris $AIRE^{-/-}$ et celui de souris normales a montré que la protéine AIRE induit l'expression dans les CETm de deux à mille deux cents transcrits dont la majorité a une expression restreinte à un seul tissu. Beaucoup de ces gènes codent des autoantigènes qui sont la cible des réponses au cours de maladies auto-immunes, tels que la pro-insuline ou le cytochrome P450-1A2. AIRE induit la tolérance en permettant la sélection négative intrathymique des cellules T autoréactives. En outre, AIRE semble capable d'augmenter les propriétés de présentation d'antigènes des CETm.

Par sa fonction d'induction de l'expression d'antigènes spécifiques de tissu dans le thymus, AIRE a donc un rôle crucial dans l'acquisition de la tolérance des lymphocytes T (fig. 1-18). Il est cependant nécessaire d'apporter quelques nuances. En effet, de nombreux gènes codant des protéines spécifiques de tissu sont exprimés dans les CETm matures en l'absence d'AIRE, qui ne constitue donc vraisemblablement pas l'inducteur exclusif de cette « *promiscuous gene expression* ». Par ailleurs, l'expression ectopique d'antigènes tissulaires dans le thymus au niveau transcriptionnel n'est pas la condition *sine qua non* d'une délétion efficace des cellules T autoréactives vis-à-vis des peptides de cet antigène, comme cela a pu être montré pour la H^+/K^+-ATPase, antigène cible au cours de la gastrite auto-immune.

S'il est admis que les cellules T fortement autoréactives sont éliminées lors des événements de sélection intrathymique, de nombreuses études ont révélé le caractère partiel du phénomène de délétion clonale. En effet, tous les antigènes spécifiques de tissu ne sont pas exprimés dans le thymus (antigènes séquestrés). De plus, des modifications d'ordre quantitatif et qualitatif peuvent affecter l'expression thymique d'autoantigènes. Enfin, certaines modifications physiologiques (dégradation métabolique, spermatogenèse, lactation…) se traduisent par la synthèse *de novo* de molécules du soi qui nécessite la tolérance des cellules T potentiellement autoréactives vis-à-vis de ces antigènes. Des mécanismes tolérogènes doivent donc compléter à la périphérie la purge des cellules T autoréactives amorcée au niveau central par les phénomènes de sélection intrathymique.

Tolérance périphérique

Les quatre mécanismes de tolérance périphérique qui peuvent s'exercer sur les lymphocytes T et B sont présentés dans la figure 1-19.

Ignorance immune

L'ignorance immune est liée à la compartimentalisation des cellules immunitaires. Un lymphocyte autoréactif naïf ne migre pas vers les organes périphériques, il circule uniquement entre le sang, la rate et les ganglions. En revanche, si celui-ci rencontre dans un ganglion son autoantigène présenté dans des conditions adéquates par une cellule présentatrice d'antigène, il s'active et acquiert alors des propriétés migratoires qui lui permettent d'émigrer vers les tissus cibles et donc potentiellement de les détruire. Ainsi, si l'autoantigène est présent dans un organe solide et qu'il ne gagne jamais les ganglions, les lymphocytes autoréactifs ne pourront jamais être activés et ne migreront donc pas dans le tissu potentiellement cible de la réaction auto-immune.

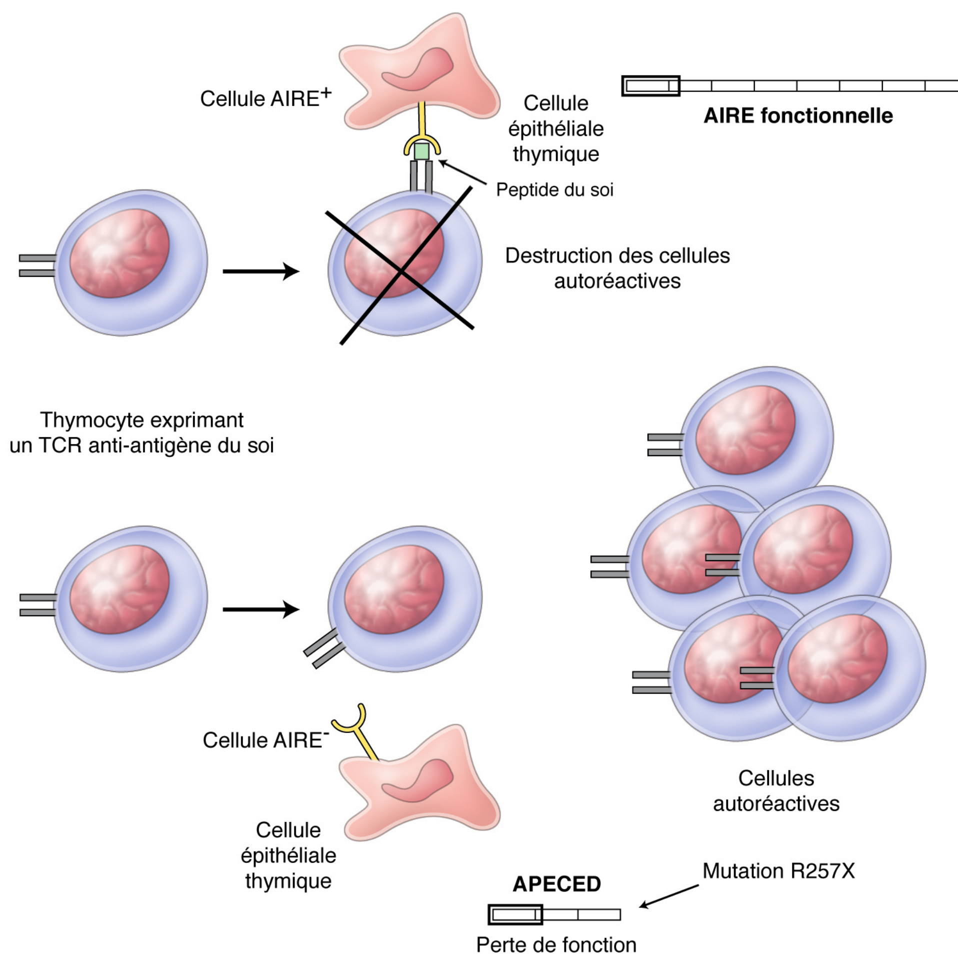


Fig. 1-18 *Rôle de la protéine AIRE dans l'induction de la tolérance intrathymique.*

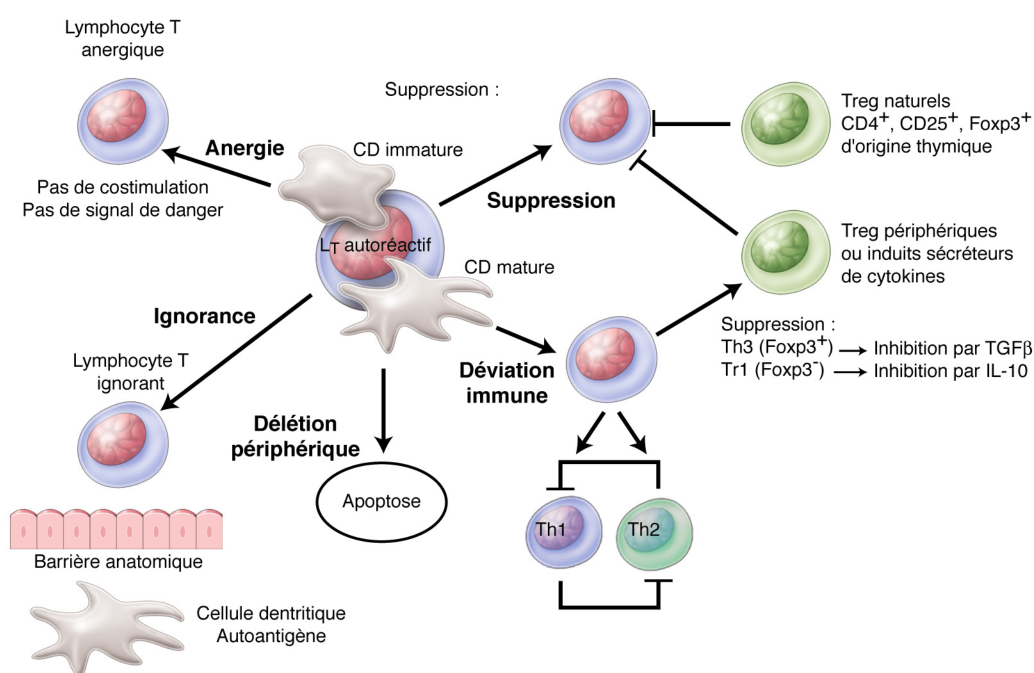
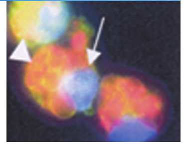


Fig. 1-19 *Les différents mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes T autoréactifs.*



Anergie

L'anergie, ou paralysie lymphocytaire, est l'incapacité fonctionnelle de lymphocytes T naïfs activés par un antigène à proliférer lorsqu'ils sont restimulés par cet antigène. L'anergie est un processus d'activation « incomplète », généralement lié à la combinaison du récepteur T (signal 1) sans signaux de costimulation (signal 2), mais aussi, dans certains modèles, à l'altération du premier signal par liaison du récepteur avec un ligand peptidique modifié de faible affinité pour le récepteur. Elle se traduit par la diminution de l'expression des TCR qui peut être de 50 % et l'augmentation du seuil d'activation de la cellule, par exemple par recrutement de molécules impliquées dans le contrôle négatif de la voie de signalisation du TCR, comme CD5 ou CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*). Ces molécules ont un rôle crucial dans le maintien de l'anergie périphérique de lymphocytes T autoréactifs. Sur le plan moléculaire, l'anergie nécessite la combinaison du récepteur T et la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). L'association des facteurs de transcription NFAT et AP-1 au niveau des séquences de promoteurs de gènes de cytokines est nécessaire à une réponse immunitaire agressive. AP-1, formé de c-jun et c-fos, résulte généralement des signaux induits par les molécules de costimulation (signal 2). La fixation nucléaire de NFAT seul (en l'absence d'AP-1) induit l'activation d'un nombre limité de gènes qui caractérisent l'état d'anergie et inhibent l'activation ultérieure du premier signal induit par l'engagement du récepteur T.

Délétion clonale

La délétion clonale par apoptose est un processus physiologique nécessaire pour éliminer la majorité des lymphocytes T activés, après la destruction du stimulus immunitaire qui a généré leur prolifération clonale. Deux mécanismes d'apoptose sont impliqués dans la délétion clonale des lymphocytes T :

– l'apoptose passive, lorsque les cellules T sont privées des facteurs de croissance (IL-2, IL-4, IL-9, IL-15, IL-21) qui permettent l'activation de facteurs antiapoptiques, tels que Bcl-2 et Bcl-xl ;

– l'apoptose active, induite par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (*Activation-Induced Cell Death*, ou AICD).

Suppression par les lymphocytes T régulateurs

Un dernier mécanisme est l'immunorégulation, c'est-à-dire la suppression de clones T autoréactifs par d'autres populations lymphocytaires T. L'autoréactivité physiologique et, de façon plus générale, l'ensemble des réponses immunitaires sont placées sous le contrôle de plusieurs populations de cellules T régulatrices, dénommées autrefois cellules T suppressives. Cette immunorégulation joue un rôle essentiel dans la tolérance périphérique, comme l'illustre l'apparition d'un syndrome poly-auto-immun après thymectomie chez la souris.

Le rôle de l'immunorégulation dans la tolérance périphérique est complexe et encore mal défini, faisant intervenir à la fois des cellules régulatrices naturelles (lymphocytes T $CD4^+$ $CD25^{high}$ mais aussi des cellules NKT et lymphocytes T γ/δ) dont la présence n'est pas secondaire à des stimulations exogènes ou endogènes, et des cellules régulatrices adaptatives (telles que les cellules Th3 et Tr1), dont la différenciation est secondaire à la stimulation par un autoantigène.

Néanmoins, au vu des différentes avancées réalisées sur la compréhension des lymphocytes T régulateurs et de leur utilisation potentielle dans le traitement des maladies auto-immunes, il est intéressant d'en décliner quelques caractéristiques. Les expériences *in vitro* ont montré que les cellules T $CD4^+$ $CD25^{high}$ sont capables d'inhiber la prolifération et les fonctions effectrices de lymphocytes T $CD4^+$ $CD25^-$. Bien que ces cellules régulatrices aient une spécificité pour l'autoantigène, on ne sait pas si leur action suppressive est spécifique de l'autoantigène reconnu ou plus diffuse, s'étendant à des réponses immunitaires spécifiques d'autres autoantigènes. En revanche, leur action suppressive semble nécessiter un contact direct avec les cellules cibles et n'apparaît pas dépendante de la sécrétion de cytokines. Toutefois, le rôle de l'IL-10 et, surtout, du TGFβ a été évoqué, de même que l'intervention de molécules membranaires, notamment celle de la molécule CTLA-4 et du GITR (*Glucocorticoid-Induced Tumor necrosis factor-like Receptor*). Enfin, le facteur de transcription FoxP3 (*Forkhead box* P3) constituerait un marqueur spécifique des lymphocytes T régulateurs $CD4^+$ $CD25^{high}$ chez l'homme et la souris. Des mutations du gène *FoxP3*, situé sur le chromosome X, sont responsables chez l'homme de troubles dysimmunitaires complexes, tels que l'IPEX (*Immune dysregulation*, *Polyendocrinopathy*, *Enteropathy*, *X-linked syndrome*) : les sujets atteints sont des enfants de sexe masculin qui présentent une sensibilité particulière aux maladies auto-immunes et allergiques. Chez la souris, les mutations du gène *Foxp3* sont à l'origine du phénotype dit « *scurfy* ». Les souris *scurfy* développent des maladies analogues à celles de l'IPEX chez l'homme et présentent aussi une lymphoprolifération associée à une activation anormalement élevée des cellules T $CD4^+$. L'étude de ce modèle a permis de mettre en évidence le rôle essentiel de Foxp3 dans l'orientation et le développement thymique des cellules T régulatrices $CD4^+$ $CD25^{high}$.

TOLÉRANCE DES LYMPHOCYTES B

Tolérance centrale

Trois mécanismes sont impliqués dans l'acquisition de la tolérance centrale des lymphocytes B : la réédition des récepteurs pour l'antigène, la délétion clonale et l'anergie.

Au niveau central, la sélection négative des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse, au stade B immature. Les analyses de souris transgéniques exprimant un répertoire de BCR restreint révèlent une série d'événements cellulaires qui sont déclenchés immédiatement après que des cellules B immatures expriment des récepteurs contre un antigène du soi dans la moelle osseuse. Lorsque l'affinité du BCR pour l'antigène et la signalisation intracellulaire excèdent un certain seuil, les lymphocytes B internalisent rapidement leurs BCR et arrêtent temporairement leur programme de maturation. Ce phénomène est classiquement induit lorsque le BCR interagit avec un antigène membranaire induisant une très forte agrégation du BCR. Trois événements vont alors résulter de cet état :

– les récepteurs de « *homing* », tels que le ligand de CD62, nécessaires à l'entrée des cellules B dans les ganglions lymphatiques, ne sont pas exprimés ;

– les récepteurs pour BAFF (*B-Cell Activating Factor of the TNF Family*), une cytokine requise pour la survie des lymphocytes B, ne sont pas induits ;

– les recombinases RAG-1 et RAG-2 sont exprimées.

Les cellules B immatures exprimant un BCR anti-soi de forte affinité ont alors la possibilité de rééditer leur récepteur. Le réarrangement du locus codant la chaîne légère par les recombinases permet le remplacement de la première chaîne légère par une deuxième chaîne et, *in fine*, la perte de la spécificité anti-soi. Si leurs récepteurs autoréactifs n'ont pas été réédités, les cellules B meurent après un à deux jours. Ce processus de délétion clonale implique l'induction du facteur proapoptotique BIM ainsi que la répression des récepteurs de la molécule BAFF.

Une anergie des clones lymphocytaires B dirigée contre l'antigène du soi peut également être induite au niveau de la moelle osseuse pour des antigènes solubles. Ces antigènes solubles n'induisent pas une agrégation du BCR aussi forte que les antigènes membranaires responsables de la délétion. Les lymphocytes B

anergisés présentent alors soit une diminution de l'expression du BCR soit une diminution des signaux d'activation de la voie de signalisation positive du BCR. Le modèle murin double transgénique pour le lysozyme de poule (HEL) et un anticorps spécifique de haute affinité dirigé contre cette molécule (cf. chapitre 3) a largement contribué à l'exploration du phénomène d'anergie clonale. Dans ce modèle, bien que des clones autoréactifs spécifiques du lysozyme soient présents, aucune réponse humorale spécifique n'est amorcée par ces cellules B.

Tolérance périphérique

L'induction d'une tolérance des lymphocytes B nécessite une plus forte dose d'antigènes que pour les lymphocytes T. Le seuil de tolérance des lymphocytes T étant plus bas que celui des lymphocytes B, l'absence d'autoréactivité des lymphocytes B peut être expliquée par l'anergie ou la délétion des lymphocytes T. Dans la très grande majorité des cas, la réponse B dépend d'une coopération avec les lymphocytes T (réponse thymodépendante). En effet, l'activation des lymphocytes B nécessite deux signaux de stimulation : le premier, spécifique, est apporté par l'antigène qui se combine sous forme native aux IgM de surface du lymphocyte B ; le second signal nécessite des interactions membranaires entre le lymphocyte B et le lymphocyte T (B7 et CD40 sur le lymphocyte B ; CD28 et CD40L sur le lymphocyte T ; cf. *supra*). Si un lymphocyte T autoréactif est dans un état d'anergie, il ne peut plus fournir au lymphocyte B les cosignaux nécessaires au bon développement de la réponse B.

Cependant, l'induction d'une tolérance des lymphocytes B est indispensable parce qu'il existe des réponses lymphocytaires B thymo-indépendantes et parce que certains micro-organismes peuvent porter des épitopes croisés avec des antigènes du soi (mimétisme moléculaire). Dans cette situation, les lymphocytes T sont activés par des antigènes spécifiques du micro-organisme et vont ensuite activer les lymphocytes B porteurs de BCR spécifique de l'épitope autoantigénique exprimé par le micro-organisme. Il faut donc que les lymphocytes B soient rendus tolérants à la fois au cours de leur développement dans la moelle osseuse et en périphérie après stimulation antigénique dans les organes lymphoïdes secondaires.

Cas des antigènes membranaires

Si on réalise un croisement entre une souris ayant un BCR transgénique anti-HEL et une seconde souris exprimant HEL au niveau du foie sous forme membranaire, les lymphocytes B transgéniques des souris issues du croisement ont un développement médullaire normal car l'autoantigène n'est pas présent dans la moelle. En revanche, on note l'absence de lymphocytes B anti-HEL en périphérie. Les lymphocytes B sont éliminés par un mécanisme de délétion périphérique.

Cas des antigènes solubles

Le mécanisme d'anergie s'applique aussi aux lymphocytes B autoréactifs ayant échappé à la sélection centrale dans la moelle osseuse. En effet, des lymphocytes B peuvent être rendus anergiques par contact en périphérie avec des antigènes circulants solubles. Cet état d'anergie est réversible. Ainsi, la levée de l'anergie est observée lors du transfert de lymphocytes B anergiques à une souris n'exprimant pas l'antigène. L'anergie est liée à un blocage qualitatif et quantitatif de la transduction du signal via les immunoglobulines de surface.

Présentation des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont la conséquence pathologique du phénomène d'auto-immunité. Il est légitime de penser que des défaillances au niveau des différents mécanismes d'induction de tolérance centrale ou périphérique puissent conduire à la persistance de clones de lymphocytes T et B autoréactifs et, donc, à la possibilité de développer des manifestations auto-immunes. Cette rupture de la tolérance est parfaitement illustrée par le syndrome APECED chez l'homme et chez la souris invalidée pour le gène *AIRE*. Dans ce cas, un défaut constitutionnel unique d'expression thymique des autoantigènes et donc de sélection négative des clones T autoréactifs, aboutit à l'induction d'un syndrome « multi-auto-immun ». Toutefois, la plupart des maladies auto-immunes sont des maladies multifactorielles qui résultent non d'un seul facteur génétique mais de l'action conjointe de facteurs génétiques et environnementaux.

CRITÈRES ET CLASSIFICATION

Les maladies auto-immunes sont fréquentes puisqu'elles affectent 5 % à 7 % de la population. On en connaît plus de quarante et quasiment tous les organes peuvent être touchés. Quatre critères majeurs permettent d'affirmer l'origine auto-immune d'une maladie :

– la mise en évidence d'une réaction auto-immune (humorale ou cellulaire) dirigée contre l'organe responsable des manifestations cliniques ;

– la démonstration du pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns *in vitro* par des tests fonctionnels ou *in vivo* par des expériences de transfert ;

– l'induction d'une maladie expérimentale par immunisation avec l'autoantigène cible ;

– la prévention ou la suppression de la maladie par l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

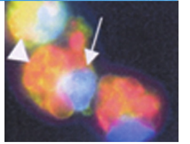
Peu de maladies auto-immunes réunissent l'ensemble de ces critères et, dans de nombreux cas, seuls deux ou trois de ces critères sont réunis.

Il est d'usage de classer les maladies auto-immunes en deux catégories :

– les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme le diabète de type 1, la myasthénie, les thyroïdites et les pemphigus, caractérisées par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes exprimés spécifiquement par l'organe cible ;

– les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe ou systémiques, caractérisées par des manifestations pathologiques plus étendues, telles que le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces cas, la rupture de tolérance concerne des autoantigènes ubiquitaires, exprimés par un grand nombre de tissus. Ces maladies n'en demeurent pas moins spécifiques d'antigènes et peuvent, paradoxalement, s'exprimer préférentiellement au niveau d'un ou de plusieurs organes.

Les mécanismes effecteurs de l'auto-immunité peuvent faire intervenir l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Les autoanticorps, les cellules T cytotoxiques et d'autres effecteurs cellulaires ou moléculaires recrutés par les cellules auto-immunes participent aux mécanismes lésionnels.



MÉCANISMES LÉSIONNELS DES EFFECTEURS AUTO-IMMUNS

AUTOANTICORPS : DES FACTEURS LÉSIONNELS MAJEURS

La preuve la plus éloquente du caractère pathogène des autoanticorps est la capacité de transférer la maladie par le sérum des malades atteints de certaines maladies auto-immunes. Cette démonstration peut être faite chez l'animal par le transfert passif du sérum à des animaux normaux, ou chez l'homme par transfert transplacentaire des autoanticorps de classe IgG de la mère atteinte au fœtus. Ainsi, la myasthénie, l'hyperthyroïdie, le pemphigus peuvent être induits chez la souris par le transfert d'IgG isolées à partir du sérum de malades. Les mécanismes par lesquels les autoanticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires sont divers. Quatre grands mécanismes peuvent être mis en jeu.

Cytolyse de la cellule cible

La cytolyse de la cellule cible peut être secondaire à l'activation du complément. Au cours des anémies hémolytiques par exemple, les anticorps anti-I fixés à la surface des érythrocytes activent le complément via la voie classique. Cette activation aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b9 qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire. Au cours de la pemphigoïde bulleuse, une maladie bulleuse auto-immune de la jonction dermoépidermique, des dépôts de fragment C3 du complément et d'IgG sont présents au niveau du décollement dermoépidermique responsable de la formation de bulles cutanées chez les malades. De plus, dans le modèle expérimental murin de la pemphigoïde induite par transfert passif d'anticorps dirigés contre l'autoantigène cible de la maladie humaine, l'activation du complément est indispensable.

La cytolyse médiée par les autoanticorps peut aussi faire intervenir les cellules monocytaires/macrophagiques. Ces cellules peuvent fixer par leurs récepteurs à fragment Fc des IgG (FcγR), les cellules cibles recouvertes des autoanticorps spécifiques d'un antigène qu'elles expriment, les phagocyter et enfin les détruire. La phagocytose des plaquettes par les macrophages au cours des thrombopénies auto-immunes illustre ce mécanisme.

La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) constitue un troisième mécanisme lésionnel de cytolyse directe. Cette cytotoxicité est exercée par des cellules mononucléées, en particulier les cellules NK (*Natural Killer*). Les lymphocytes NK s'activent via l'interaction entre leurs FcγR et les autoanticorps recouvrant les cellules. Elles libèrent des granules lysosomiaux contenant les granzymes (estérases à sérine) et la perforine, qui vont détruire la cellule cible. Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiocytes au cours des myocardites.

Liaison d'autoanticorps à des récepteurs membranaires

Certains autoanticorps ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques.

La myasthénie en fournit l'illustration la plus éloquente. Des cultures de lignées de cellules musculaires exprimant le récepteur à l'acétylcholine menées en présence de sérum de malades atteints de myasthénie ont montré que le pontage des récepteurs par les autoanticorps s'accompagne de leur internalisation et d'une augmentation de leur dégradation. Cette modulation de l'expression membranaire du récepteur à l'acétylcholine entraîne les altérations qui caractérisent la maladie. Un second mode d'action de ces autoanticorps anti-récepteur à l'acétylcholine pourrait être le blocage par encombrement stérique de la liaison de l'acétylcholine à son récepteur.

La thyroïdite de Hashimoto illustre également le blocage par des autoanticorps de la liaison d'un ligand à son récepteur. En effet, certains malades atteints de thyroïdite de Hashimoto produisent des autoanticorps qui bloquent le récepteur de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) et cette fixation provoque une inhibition des fonctions thyroïdiennes.

À l'inverse, dans la maladie de Basedow, les autoanticorps anti-récepteurs à la TSH sont capables d'activer ce récepteur et, ainsi, d'induire une hyperthyroïdie avec sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes. Ce mécanisme d'activation d'un récepteur par des autoanticorps est aussi invoqué dans l'encéphalite de Rasmussen, caractérisée par une production d'anticorps dirigés contre le récepteur d'un neurotransmetteur, le glutamate, à l'origine d'une épilepsie sévère et d'une démence progressive chez l'enfant.

Complexes immuns

Un autre mécanisme lésionnel possible est lié à la formation de complexes immuns. Ces complexes peuvent se former soit dans la circulation puis se déposer au niveau des tissus, soit *in situ*, l'antigène se déposant en premier lieu avant d'être reconnu par les autoanticorps circulants. Ces mécanismes de formation de dépôt de complexes immuns conduisent à l'activation du complément, à la libération d'anaphylatoxines, au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires.

Les glomérulonéphrites observées au cours du lupus érythémateux systémique en constituent un bon modèle. Les autoanticorps se fixent à leurs cibles, notamment des constituants des nucléosomes insérés dans la membrane basale des glomérules. Ceci entraîne l'activation du complément et la libération d'anaphylatoxines, qui accroissent l'accès à la membrane basale par contraction des cellules endothéliales. L'altération de la membrane basale glomérulaire est due à deux mécanismes :

– directement, par dépôts de complexes immuns, les anticorps et le complément modifiant les propriétés électrostatiques de la membrane basale, avec pour conséquence la fuite de protéines du sérum dans les urines ;

– indirectement, par le recrutement de polynucléaires neutrophiles qui secrètent des enzymes digérant la membrane basale.

Pénétration intracellulaire des autoanticorps

Dans certains cas, on invoque la pénétration intracellulaire des autoanticorps. En effet, des autoanticorps sont capables de pénétrer à l'intérieur d'une cellule vivante, d'atteindre leur antigène, par exemple nucléaire, et, ainsi, de modifier les fonctions cellulaires. C'est le cas des anticorps anti-ribonucléoproteines (RNP) et anti-ADN produits au cours du lupus érythémateux systémique ou encore des anticorps anti-Hu produits au cours des encéphalites paranéoplasiques observées chez les patients souffrant d'un cancer du poumon à petites cellules. La possibilité pour certains anticorps de pénétrer à l'intérieur des cellules ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes lésionnels intracellulaires.

EFFECTEURS LYMPHOCYTAIRES T

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques représentent deux prototypes de maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T. La première démonstration du caractère auto-immun du diabète de type 1 a été fournie par la détection d'autoanticorps dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans dans les sérums d'individus prédiabétiques ou diabétiques. Les modèles de diabète de type 1 spontané chez la souris NOD (*Non Obese Diabetic*) ou chez les rats BB (*bio-breeding*) ont toutefois démontré que la destruction des cellules β, caractéristique de la maladie humaine, est dépen-

dante et assurée par les lymphocytes T, les cellules T CD4+ et CD8+ étant toutes deux nécessaires. Chez l'homme, le diabète de type 1 est caractérisé par l'infiltration cellulaire des îlots pancréatiques (insulite). Les études immuno-histochimiques ont montré que ces cellules sont majoritairement des lymphocytes T, plus particulièrement des lymphocytes T CD8+, auxquels s'associent des macrophages et des lymphocytes B. Le rôle prépondérant des effecteurs T dans le développement de la maladie est démontré par le transfert adoptif de la maladie à l'aide des lymphocytes T : des lymphocytes T purifiés à partir de la rate de souris diabétiques peuvent en effet transférer le diabète à des souris receveuses syngéniques non atteintes, les souris NOD-SCID, dépourvues de lymphocytes B et T. L'induction du diabète chez l'animal receveur n'est possible que si les deux populations T CD4+ et CD8+ issues des souris diabétiques sont transférées et ne nécessite ni la présence de lymphocytes B du donneur, ni ceux du receveur.

Un mécanisme lésionnel médié par lymphocytes T est également impliqué dans le développement de la sclérose en plaques et des modèles animaux d'encéphalomyélite allergique expérimentale. L'encéphalomyélite allergique expérimentale peut être induite dans de nombreuses espèces animales par immunisation avec de la myéline du système nerveux central ou certains de ses composants, comme la protéine basique de la myéline (MBP), la protéine protéolipidique (PLP), et la protéine oligodendriale de la myéline (MOG). Cette affection peut également être induite passivement par le transfert de lymphocytes T CD4+ autoréactifs à des animaux syngéniques.

Il demeure toutefois essentiel de rappeler que ces maladies s'accompagnent de la production d'autoanticorps — par exemple, d'anticorps anti-insuline au cours du diabète ou d'anticorps anti-MOG au cours de la sclérose en plaques — qui constituent de bons marqueurs de la réponse auto-immune spécifique.

Bibliographie

Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology, Seventh Edition (Immunobiology: The Immune System (Janeway).

Randolph GJ, Ochando J, Partida-Sánchez S. Migration of dendritic cell subsets and their precursors. *Annu Rev Immunol* 2008, *26* : 293-316.

Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol* 2009, *27* : 591-619.

Beltman JB, Marée AF, de Boer RJ. Analysing immune cell migration. *Nat Rev Immunol* 2009, *9* : 789-98.

Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol* 2009, *9* : 811-6.

Surh CD, Sprent J. Homeostasis of naive and memory T cells. *Immunity* 2008, *29* : 848-62.

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009, *27* : 485-517.

Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Op Immunol* 2007, *19* : 281-286.

King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nat Rev Immunol* 2009, *9* : 757-66.

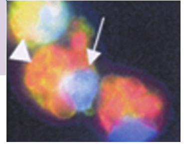
Jin D, Zhang L, Zheng J, Zhao Y. The inflammatory Th 17 subset in immunity against self and non-self antigens. Autoimmunity 2008, *41* : 154-62.

Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol* 2006, *24* : 467-96.

Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol* 2009, 9 : 767-77.

Shlomchik MJ. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity* 2008, *28* :18-28.

Kyewski B, Klein L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol* 2006, *24* : 571-606.



Chapitre 2

Privilège immunologique de l'œil

Y. de Kozak, S. Camelo, L. Lajavardi, F. Behar-Cohen

L'œil est un exemple classique de site immunologiquement privilégié. Le privilège immunologique permet de limiter les réponses immunes qui aboutissent à l'inflammation oculaire et ainsi préserve l'intégrité de l'axe visuel et protège contre la cécité. L'ophtalmie sympathique est une maladie oculaire bilatérale observée chez l'homme et causée par l'auto-immunisation succédant à un traumatisme oculaire unilatéral [1, 2]. Ceci suggère que la tolérance rétinienne est maintenue en partie par la séquestration physique des antigènes derrière la barrière hémato-oculaire [2-5]. Les antigènes présents dans l'œil ont été longtemps considérés comme exclusivement exprimés dans l'œil et inconnus du système immunitaire : la tolérance aux tissus oculaires était considérée non comme une tolérance immune mais comme une ignorance du système immunitaire. En réalité, le privilège immun implique non seulement une séquestration des antigènes mais aussi des mécanismes actifs qui inhibent les réponses immunes innées et adaptatives au niveau de l'œil et qui modulent la réponse oculaire se développant au niveau systémique. De plus, il a été récemment rapporté que les antigènes rétiniens sont présents dans le thymus et modifient le répertoire des cellules T spécifiques des tissus oculaires. Cependant, l'élimination au niveau du thymus des cellules T réactives aux antigènes du soi est incomplète ; l'acquisition de la tolérance par ces cellules T a lieu en périphérie en présence des tissus oculaires sains. En contrepartie, en raison du privilège immunologique qui isole les tissus oculaires du système immunitaire, l'auto-immunité antirétinienne systémique peut se développer.

Le privilège immunologique de l'œil

Le privilège immunologique de l'œil est un phénomène complexe qui est lié à :
– la présence de barrières hémato-oculaires qui limitent l'entrée et la sortie de grosses molécules comme les protéines ;
– l'absence de drainage lymphatique ;
– la présence de facteurs immunosuppresseurs solubles dans l'humeur aqueuse ;
– la présence de ligands immunomodulateurs à la surface de cellules oculaires.

Facteurs intervenant dans le privilège immunologique

Le privilège immunologique est un processus actif protégeant les organes vulnérables qui ne pourraient pas tolérer une inflammation intense sans perdre leur intégrité et leurs fonctionnalités. L'œil fait partie des organes immunologiquement privilégiés au même titre que le cerveau, les gonades, l'utérus. Le privilège immunologique de l'œil est observé au niveau de la chambre antérieure, de la cavité vitréenne et de l'espace sous-rétinien.

Medawar, en 1948, a décrit sous le terme de « privilège immunologique » le fait qu'une greffe de tissu étranger placé dans la chambre antérieure de l'œil n'est pas rejetée [6]. Il a soutenu l'idée que le privilège immunologique était dû principalement à l'isolement de l'œil du système immunitaire [6]. Plus récemment, Streilein [7] a démontré que la séquestration des tissus oculaires n'est qu'une partie du phénomène qui aboutit à protéger les structures oculaires des processus immuns et inflammatoires. Ferguson [8] a proposé une nouvelle définition du site immunologiquement privilégié : « *Toute situation dans laquelle un hôte immunologiquement compétent tolère des cellules et des antigènes en relation avec leur localisation spécifique, soit anatomique soit parce que des facteurs régulateurs locaux ont créé un milieu tolérogénique.* »

Les données expérimentales chez l'animal supportent l'idée que la rupture du privilège immunologique de l'œil contribue aux lésions induites par l'inflammation oculaire, au rejet des greffes de cornée et au développement des uvéites [7, 9].

Le privilège immunologique de l'œil repose sur des phénomènes actifs et passifs, sur des mécanismes centraux (tolérance centrale au niveau du thymus) et périphériques (tolérance périphérique, cellules régulatrices circulantes).

Les protéines libérées par un œil altéré induisent une réponse immune déviée qui limite la génération de cellules effectrices inflammatoires.

Cependant, en raison du privilège immunologique qui isole les tissus oculaires du système immunitaire, l'auto-immunité antirétinienne systémique peut se développer.

SÉQUESTRATION DES ANTIGÈNES RÉTINIENS

La séparation des antigènes rétiniens est un phénomène passif et est assurée par l'existence d'une barrière hémato-oculaire, qui est constituée par l'épithélium pigmentaire de la rétine et les cellules endothéliales vasculaires rétiniennes [10, 11]. Cette barrière est très efficace et peut empêcher le passage de molécules aussi petites que 376 Da. Le drainage des fluides oculaires s'effectue vers le sang via le trabéculum [12]. Il n'existe pas de drainage lymphatique des structures internes de l'œil ; le drainage lymphatique de la chambre antérieure est limité [13], contrairement à la conjonctive qui est drainée vers les ganglions régionaux cervicaux et sous-mandibulaires. Le concept de la séquestration a été renforcé par le phénomène de l'ACAID (*Anterior Chamber-Associated Immune Deviation*, cf. *infra*), qui a montré que des antigènes injectés dans la chambre antérieure induisent une forme déviée d'immunité. Cependant, l'injection elle-même peut induire une désorganisation du tissu rendant difficile l'extrapolation de ces résultats à un œil sain.

Chez les rongeurs et l'homme, il n'y a pas de lymphatiques dans la choroïde, les muscles oculaires, la sclère et le corps ciliaire. Cependant, ces tissus contiennent des macrophages et des cellules dendritiques. Il a été récemment rapporté que tous les tissus oculaires, excepté la cornée centrale, sont riches en macrophages dérivés de la moelle : les macrophages LYVE-1$^+$ (exprimant le *Lymphatic Vessel Endothelial hyaluronan receptor 1*, marqueur de surface de l'endothélium lymphatique dans le reste du corps) [14]. Ces cellules pourraient représenter des précurseurs de vaisseaux lymphatiques permettant le transport de cellules et de fluides immuns depuis le segment postérieur de l'œil. Il est à noter que la biodistribution des molécules injectées dans l'œil peut être différente chez le rongeur et chez l'homme, ceci étant dû à la situation anatomique de la conjonctive qui, chez le rat, s'étend plus largement sur le segment postérieur, permettant ainsi le passage depuis la sclère et l'espace suprachoroïdien dans les lymphatiques de la conjonctive puis dans les ganglions cervicaux [15, 16].

IMMUNOSUPPRESSION LOCALE

Les lymphocytes, les cellules NK (*Natural Killer*), les macrophages et les polynucléaires qui infiltrent l'œil pénètrent dans un milieu intraoculaire qui empêche leur activation et leur fonction selon plusieurs mécanismes.

CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES PROMOTRICES DE TOLÉRANCE

La présence de cellules présentatrices d'antigènes promotrices de tolérance, détectée non seulement dans le stroma de l'iris [13], la choroïde, mais également dans le corps ciliaire et la cornée [15] et l'expression limitée des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH de classes I et II) sur les cellules dendritiques oculaires, diminuent les possibilités de générer une réponse immunitaire [17].

INHIBITION PAR CONTACT DIRECT ENTRE CELLULES RÉSIDENTES ET LYMPHOCYTES

Il existe des mécanismes d'inhibition par contact direct entre les lymphocytes infiltrant l'œil et les cellules résidentes des tissus oculaires (cellules gliales de Müller de la rétine, cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, cellules de l'épithélium de l'iris/corps ciliaire et cellules de l'endothélium cornéen).

PROTÉINES ET PEPTIDES IMMUNOSUPPRESSIFS

Des molécules immunosuppressives sont produites localement dans les fluides oculaires : *Transforming Growth Factors* (TGFβ_1 et β_2) [18], *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP) [19-22], cortisol, α-*Melanocyte-Stimulating Hormone* (α-MSH) [23], *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) [59], somatostatine et thrombospondine.

Des molécules inhibitrices associées aux membranes inhibent l'activation des lymphocytes [24], telles que TGFβ, galectine-1, thrombospondine, de même que les interactions B7/CTLA-4 et Fas/FasL (cf. chapitre 1). La perte de l'expression de FasL, de TRAIL (*Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) et des protéines régulatrices du complément a un effet sur l'homéostasie oculaire. TRAIL est exprimé dans l'œil et y joue un rôle antitumoral [24]. Fas (CD95) et son ligand FasL (CD95L) sont des protéines transmembranaires appartenant à la superfamille des récepteurs aux TNF/NGF et à la famille du TNF respectivement. L'interaction entre Fas et FasL permet le maintien de l'homéostasie normale des lymphocytes T périphériques pendant la réponse immune. Fas et FasL sont exprimés constitutivement dans les tissus oculaires et les cellules immunes (fig. 2-1). Chez la souris et l'homme, Fas est exprimé dans les tissus oculaires et son expression est augmentée dans des conditions inflammatoires oculaires. C'est l'expression de Fas et FasL sur les cellules du système immun et pas sur le tissu cible qui contrôle l'uvéite auto-immune expérimentale [25]. Le

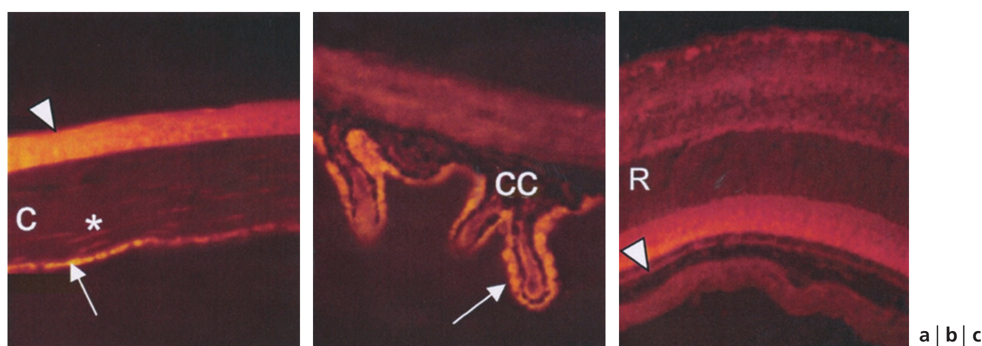
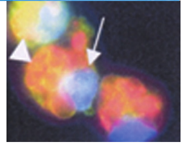


Fig. 2-1 ***Expression de FasL dans le globe oculaire d'une souris normale B10-A.*** **a.** *Expression de FasL au niveau de l'épithélium de la cornée (pointe de flèche), des kératocytes du stroma (astérisque) et de l'endothélium cornéen (flèche).* **b.** *FasL au niveau de l'épithélium des procès ciliaires (flèche).* **c.** *Toutes les couches de la rétine expriment FasL, ainsi que l'épithélium pigmentaire de la rétine (pointe de flèche). Coupes au cryostat, anticorps polyclonal de lapin anti-FasL suivi d'un anticorps anti-lapin conjugué à la rhodamine.*
C, cornée ; CC, corps ciliaire, R : rétine. (Clichés C. Albouy, Y. de Kozak.)



mécanisme d'action de Fas/FasL est l'élimination par apoptose des lymphocytes T activés portant à leur surface la protéine Fas, au contact de FasL [26] exprimé sur les cellules parenchymateuses de la rétine et de l'uvée [27] et au contact de FasL libre dans l'humeur aqueuse au cours de l'uvéite antérieure [28]. En effet, les cellules apoptotiques sont tolérogéniques et renforcent la tolérance au soi. Au cours du renouvellement naturel des cellules induit par apoptose, les cellules mortes entreraient dans le système de présentation d'antigènes et entraîneraient la délétion périphérique des cellules T réactives au soi. L'absence d'expression de FasL dans l'œil aggrave les lésions tissulaires pendant la réponse immune [26]. L'introduction du virus de l'*herpes simplex* dans la chambre antérieure de l'œil induit une inflammation transitoire, les cellules infiltrantes devenant apoptotiques. Au contraire, chez des souris *gld*, déficientes en FasL, une inflammation massive survient par absence d'apoptose de ces cellules [26]. Cet effet n'est pas restreint au virus de l'herpès : l'introduction de toxoplasme induit le même effet inflammatoire. FasL a aussi un effet sur la croissance de néovaisseaux : la néovascularisation est exacerbée chez les souris *gld* ; l'expression de FasL au niveau de la cornée régule la croissance de la néovascularisation cornéenne au cours du rejet des greffes ; FasL exprimé sur l'épithélium de la rétine régule la croissance des néovaisseaux induits par laser. Il est à noter que la brûlure induite par le laser rompt le privilège immunologique chez la souris : les cellules F4/80^{+} (un marqueur de surface murin des macrophages et autres cellules présentatrices d'antigènes) d'une souris ayant reçu du laser ne sont plus capables de transférer la tolérance après injection d'un antigène dans la chambre antérieure d'une souris naïve [29].

La protéine *Programmed Death 1* (PD-1) est un récepteur appartenant à la famille CD28/CTLA-4 exprimé sur les thymocytes activés, les cellules T et B et les cellules myéloïdes. PD-1 a deux ligands : le *Programmed Death Ligand* 1 (PD-L1) et le *Programmed Death Ligand* 2 (PD-L2). PD-L1 et PD-L2 sont des glycoprotéines transmembranaires appartenant à la famille B7. PD-L1 est détecté dans les yeux normaux, notamment au niveau de l'épithélium, de l'endothélium cornéen, de l'iris/corps ciliaire et de l'épithélium pigmentaire de la rétine. PD-L1 contrôle l'inflammation oculaire en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires et de type Th2 par les cellules T activées.

Des inhibiteurs de l'activation du complément sont exprimés de façon constitutive dans l'œil, actifs et fonctionnels [30, 31]. L'interaction de iC3b avec son récepteur présent sur les cellules présentatrices d'antigènes induit la production de TGFβ_2 et d'IL-10 par ces cellules, ce qui est essentiel pour le développement de la tolérance [32].

Immunosuppression systémique

Anterior chamber-associated immune deviation (ACAID)

Une protéine étrangère, l'ovalbumine, injectée dans la chambre antérieure induit une réponse immune déviée caractérisée par la réduction de la réponse d'hypersensibilité, de la production d'anticorps fixant le complément, l'induction de lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'antigène [33].

La présentation des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes dans la chambre antérieure de l'œil induit une déviation immune systémique, dénommée *Anterior Chamber-Associated Immune Deviation* (ACAID). L'ACAID est la forme active systémique du privilège immunologique. En effet, les cellules présentatrices d'antigènes, qui ont baigné dans un milieu riche en médiateurs immunosuppresseurs, sont des cellules déviantes qui migrent jusqu'à la rate, où elles induisent, avec d'autres cellules (les cellules B de la zone marginale, les cellules T γ/δ^{+}), la différenciation de cellules T régulatrices CD8^{+} efférentes et CD4^{+} afférentes. Ces cellules régulatrices suppriment l'inflammation induite par les cellules Th1 et Th2 (fig. 2-2) [9, 15]. Le résultat physiologique de cette déviation immune est la suppression de l'hypersensibilité retardée et de la production d'anticorps fixant le complément. L'ACAID existe pour les antigènes quelle que soit leur origine : endogène ou exogène [34-36].

Vitreous cavity-associated immune deviation (VCAID)

Le segment postérieur de l'œil bénéficie aussi du privilège immunologique et les antigènes placés dans l'espace sous-rétinien [37] ou dans le corps vitré [38] déclenchent eux aussi une réponse immunitaire systémique déviée (VCAID, fig. 2-2) [37, 38]. Des macrophages chargés d'antigènes migrent depuis le vitré vers la rate et induisent une tolérance systémique [38]. Les hyalocytes, qui sont des cellules présentes dans le vitré de souris normale, distribuées à la surface de la rétine, expriment F4/80, ce qui suggère qu'elles pourraient être des cellules présentatrices d'antigènes responsables du VCAID [33].

VCAID et ACAID exigent la présence de cellules présentatrices d'antigènes oculaires et de cellules NKT CD1d-restreintes (cf. chapitre 1) qui, lorsqu'elles sont activées, produisent des facteurs immunosuppresseurs, tels que TGFβ et IL-10.

Tissus et fluides impliqués dans la régulation de l'immunité oculaire

Iris et corps ciliaire

Des macrophages résidents sont présents dans le stroma de l'iris et du corps ciliaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans les réactions inflammatoires et régulatrices [39-41].

L'épithélium pigmenté de ces deux tissus joue également un rôle dans la régulation de l'immunité : il est capable d'inhiber la prolifération des lymphocytes T activés [42, 43] et de diminuer leur sécrétion d'interleukine IL-2 [42] par deux mécanismes. L'un, plus spécifique de l'iris, met en jeu un contact direct entre les lymphocytes T activés et les cellules épithéliales [43] : en effet, les cellules de l'épithélium pigmenté de l'iris expriment une molécule de costimulation, CD86, inhibant l'activation des lymphocytes T [7]. L'autre mécanisme est médié par la production de substances immunosuppressives à l'état physiologique : TGFβ_1 et β_2, produits par les cellules épithéliales et inhibant la différenciation et la fonction effectrice des lymphocytes Th1 [7], et VIP, peptide immunosuppresseur produit par les terminaisons nerveuses présentes dans l'iris et le corps ciliaire [19-22].

Humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est produite par les procès ciliaires du corps ciliaire dans la chambre postérieure communiquant avec la chambre antérieure. Elle est ensuite évacuée soit par le trabéculum, au niveau de l'angle iridocornéen, jusque dans le canal de Schlemm (80 % de l'humeur aqueuse à l'état physiologique), soit par percolation à travers le corps ciliaire, puis réabsorption par la circulation sanguine (20 % de l'humeur aqueuse) [58].

Sa composition est proche de celle du plasma sanguin, mais sa concentration en protéines est neuf fois plus basse (0,05 à 0,16 g/l) [44].

Les protéines retrouvées dans l'humeur aqueuse sont surtout de masse moléculaire peu élevée. Il y a peu d'anticorps ; seules les IgG sont détectables. En revanche, on retrouve les substances immunosuppressives sécrétées par l'iris et le corps ciliaire, ainsi que des inhibiteurs de croissance des fibroblastes.

L'humeur aqueuse a pour rôle de nourrir les tissus non vascularisés comme la cornée et le cristallin et de maintenir une pression intraoculaire constante. Elle est également responsable du maintien de l'environnement immunosuppresseur présent dans la chambre antérieure et la chambre postérieure. En effet, elle contient plusieurs substances immunomodulatrices :

– l'α-MSH, qui inhibe la production d'interféron γ (IFNγ) [23] ;

– les TGFβ_1 et β_2, qui inhibent l'activation et la prolifération des lymphocytes T [18] ;

– le VIP, ayant un rôle dans l'induction de l'ACAID, supprimant la sécrétion de TNFα et inhibant la prolifération des lymphocytes T [19-22].

RÉTINE

RÉTINE NEUROSENSORIELLE

Dans toute l'épaisseur de la rétine, on trouve des cellules gliales (astrocytes, cellules de Müller et microglie) qui ont un rôle dans la régulation immunitaire locale.

Les cellules de Müller représentent la majorité des cellules gliales de la rétine. Elles expriment à leur surface les molécules du CMH de classe II et produisent de l'IL-1 au cours de l'inflammation oculaire ou après stimulation par le lipopolysaccharide (LPS) [45]. Elles peuvent soit activer les lymphocytes T en jouant le rôle de cellules présentatrices d'antigènes, soit inhiber leur prolifération et leur production d'IL-2 [45]. Les cellules de Müller et la microglie de rat Lewis, espèce particulièrement sensible à l'inflammation oculaire, produisent du TNFα [46] et du monoxyde d'azote (NO) [47] lorsqu'elles sont stimulées *in vitro*.

La microglie est présente en quantité réduite dans l'œil non stimulé. Les cellules de la microglie peuvent être sous deux formes : la forme ramifiée, considérée comme quiescente, et la forme amœboïde, activée, dotée d'une fonction phagocytaire. Ces cellules sont capables de produire des cytokines et des facteurs de croissance et sont sensibles à des facteurs produits par d'autres cellules. Quand elles sont stimulées, elles expriment à leur surface les molécules du CMH de classe II *in vitro* et peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes [48, 49].

ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

L'épithélium pigmentaire rétinien participe, avec les cellules gliales, à la régulation de la réponse immunitaire locale. Il constitue tout d'abord la partie externe de la barrière hémato-oculaire grâce aux jonctions serrées entre les cellules qui le composent [50] (fig. 2-3). L'endothélium des vaisseaux rétiniens forme la partie interne de la barrière hémato-oculaire, qui est renforcée par les zones d'adhérence entre les cellules de Müller et les segments externes des photorécepteurs [51]. Ainsi, les molécules dont la masse moléculaire dépasse 376 Da ne peuvent pas franchir cette barrière. L'épithélium pigmentaire rétinien joue également un rôle important dans le

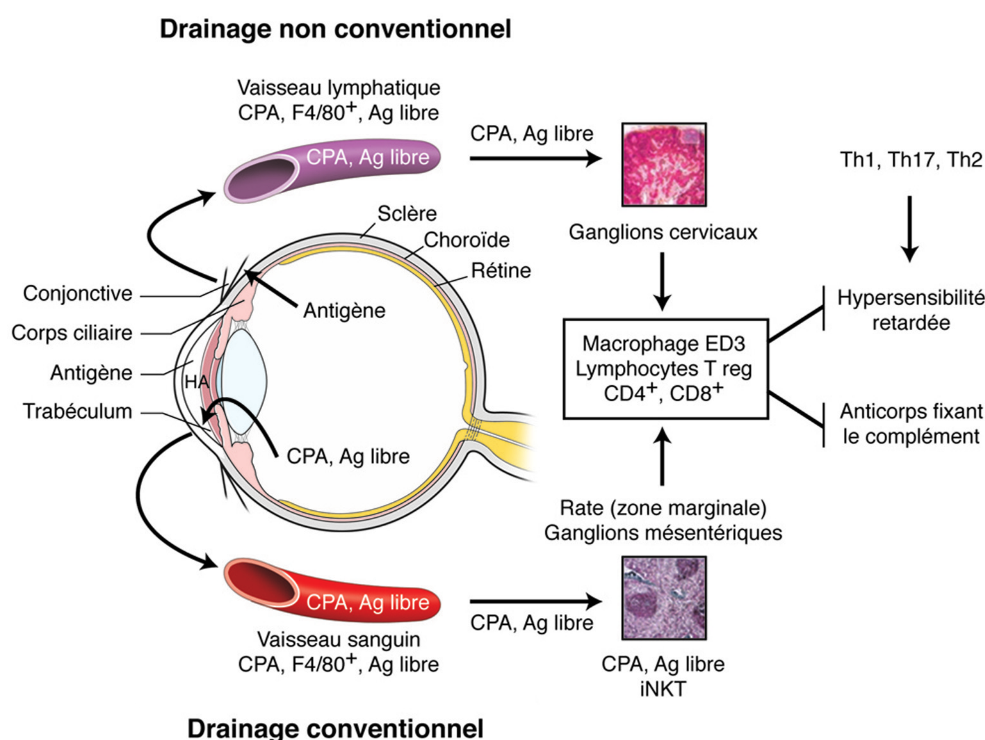
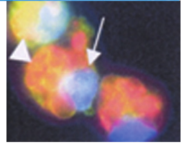


Fig. 2-2 ***Migration et réponse immune déviée induite par des cellules présentatrices d'antigènes ou des antigènes libres au cours de l'ACAID et du VCAID.*** *L'*Anterior Chamber-Associated Immune Deviation *(ACAID) ou le* Vitreous Cavity-Associated Immune Deviation *(VCAID) surviennent lorsque des antigènes provenant de tissus oculaires circulent, soit phagocytés par les cellules présentatrices d'antigènes oculaires soit sous forme libre selon deux voies de drainage. La voie de drainage conventionnelle aboutit à la rate, où ces cellules présentatrices d'antigènes rencontrent dans la zone marginale des cellules NKT qui, lorsqu'elles sont activées, produisent des facteurs immunosuppresseurs, tels que TGFβ et IL-10, ce qui résulte en la génération de cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ régulatrices. La voie de drainage non conventionnelle (voie de drainage uvéosclérale de l'humeur aqueuse), via les lymphatiques conjonctivaux, aboutit aux ganglions lymphatiques de la tête et du cou. Il en résulte la suppression de l'induction et de l'expression de lymphocytes Th1, Th17 et Th2 et la protection des tissus oculaires. CPA, cellule présentatrice d'antigène ; Ag, antigène.*



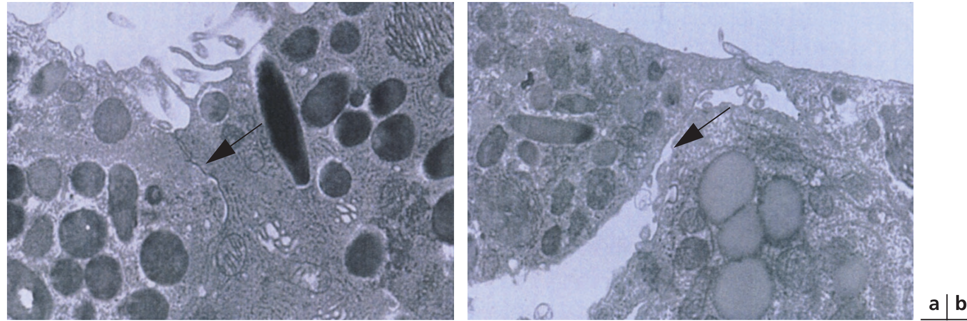


Fig. 2-3 ***Effet in vitro de stimuli inflammatoires sur les jonctions cellulaires entre cellules primaires confluentes d'épithélium pigmentaire de la rétine de rat PVG, une souche de rat susceptible au développement de l'uvéite. Aspect en microscopie électronique à transmission .***
a. *Les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine non traitées montrent l'aspect normal du complexe jonctionnel présent à la périphérie cellulaire dans la région de contact cellulaire (flèche).* **b.** *L'incubation pendant vingt-quatre heures avec du LPS et de l'IFN γ induit une désorganisation complète avec rupture de la jonction serrée (flèche).*
(Clichés Ch. Zech, Y. de Kozak).

maintien du privilège immunologique de l'œil, en synthétisant de nombreux facteurs immunosuppresseurs comme le TGFβ [52] et en exprimant constitutivement FasL [26]. Il exprime à différents niveaux les molécules du CMH de classe II *in vitro* en présence d'IFNγ [53]. Cette expression est régulée négativement par l'IL-10 [54].

Les cellules qui le composent sont capables de supprimer très fortement la prolifération lymphocytaire, qu'elle soit induite par une substance mitogène, un antigène ou l'IL-2. Cette inhibition est réversible et peut être médiée soit par un inhibiteur situé dans la membrane des cellules de l'épithélium, soit par la production de prostaglandine E_2 (PGE_2), qui est physiologique mais fortement augmentée en présence de lymphocytes activés [55].

Voies de drainage d'un antigène depuis la chambre antérieure vers les organes lymphoïdes secondaires

VOIE DE DRAINAGE CONVENTIONNELLE

L'antigène injecté dans la chambre antérieure de l'œil entre dans la circulation veineuse par la voie de drainage conventionnelle (angle iridocornéen, trabéculum, canal de Schlemm et vaisseaux épiscléraux) et atteint la rate et les ganglions mésentériques. Ceci est la voie de drainage principale (fig. 2-2).

Ainsi, l'induction de l'ACAID a été décrite comme résultant de la migration de cellules présentatrices d'antigènes exprimant F4/80 depuis la chambre antérieure vers la rate où sont induites des cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ régulatrices. Ces cellules inhibent y l'induction et l'expression de la réponse immune.

VOIE DE DRAINAGE NON CONVENTIONNELLE

Bien que ce modèle, proposé par Wilbanks et Streilein [34], soit largement accepté, de nouvelles données ne sont pas concordantes. En particulier, d'autres organes lymphoïdes en dehors de la rate (les ganglions de la tête et du cou, les ganglions mésentériques) sont en communication avec les compartiments intraoculaires [15, 16]. En effet, un antigène injecté dans la chambre antérieure peut aussi passer par la voie de drainage non conventionnelle (tissu conjonctif lâche à la base de l'iris, du corps ciliaire et des tissus sous-conjonctivaux), ou voie de drainage uvéosclérale de l'humeur aqueuse (fig 2-2). Le tissu conjonctif lâche de la région épisclérale et du tissu sous-conjonctival possède un réseau de vaisseaux lymphatiques. L'antigène est drainé via les lymphatiques afférents conjonctivaux entourant la sclère et la conjonctive vers les ganglions lymphatiques locaux de la tête et du cou, incluant les ganglions faciaux, submandibulaires, cervicaux superficiels et profonds. De plus, de très faibles quantités d'antigène peuvent fuir depuis la blessure cornéenne et atteindre la cavité nasale et le tractus gastro-intestinal.

Seules les cellules dendritiques de la cornée et de la conjonctive migrent de façon certaine. On ne peut pas exclure que des cellules présentatrices d'antigènes non phagocytaires puissent migrer depuis l'uvée antérieure vers les ganglions régionaux. Récemment, il a été montré que les cellules présentatrices d'antigènes des tissus antérieurs de l'uvée de souris Balb/C ne migrent pas vers les ganglions régionaux [56]. Précocement après l'injection de l'antigène dans la chambre antérieure, l'antigène atteint les organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques cervicaux et submandibulaires et également les ganglions mésentériques qui drainent le tractus gastro-intestinal) principalement sous forme soluble via le sang et la lymphe [15, 16].

Tolérance aux antigènes rétiniens

Bien qu'il n'y ait pas de preuve de l'existence d'une tolérance liée à l'ACAID aux antigènes intraoculaires dans un œil intact, des antigènes sont libérés lorsque la barrière hémato-rétinienne est rompue et les mécanismes liés à l'ACAID pourraient être mis en jeu. Ainsi, l'uvéite auto-immune expérimentale peut être inhibée par l'injection d'IRBP (*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein*) dans la chambre antérieure de l'œil de souris qui sont ensuite immunisées avec cette protéine. De plus, l'ACAID induite par l'IRBP induit des cellules régulatrices dans la rate qui peuvent guérir la maladie après son début.

En fait, la tolérance observée dans l'œil est une conséquence de l'uvéite auto-immune expérimentale.

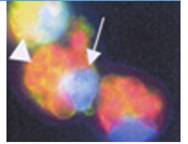
D'après les travaux de Taylor [57], l'œil serait une source d'antigènes susceptibles d'induire la tolérance ou de cellules présentatrices d'antigènes tolérogéniques. On peut aussi supposer que les lymphocytes T pénétrant dans l'œil acquièrent un phénotype suppresseur après avoir été exposés aux molécules immunorégulatrices présentes dans l'œil ou en présence de leur antigène apparenté.

CONCLUSION

Le privilège immunologique est un terme qui permet d'expliquer certaines formes de tolérance et l'ophtalmie sympathique. Mais sa définition a évolué depuis la notion de tolérance des greffes et a peut-être été trop étendue. De plus, tous les résultats concernant le privilège immunologique résultent d'expériences dans lesquelles un antigène est injecté dans l'œil, ce qui implique un risque de fuite de l'antigène par le point d'injection et n'est pas représentatif des mécanismes survenant sur un œil intact. Cependant, on peut penser que, par son isolement, l'œil permet la persistance de cellules n'ayant pas acquis de tolérance périphérique qui, lorsqu'elles sont activées, peuvent dépasser les possibilités de protection oculaires locales. Les systèmes de régulation qui sont induits au décours de la maladie peuvent restaurer l'homéostasie.
Ainsi, l'œil se protège contre les inflammations qui pourraient endommager son intégrité structurelle nécessaire à la vision, en limitant l'entrée des constituants du système immunitaire et en contrôlant leurs interactions avec les composants oculaires. Cependant, ce système de protection empêche le développement d'une tolérance complète vis-à-vis des antigènes oculaires, ce qui rend possible les réactions auto-immunes dès que l'intégrité de la barrière hémato-oculaire est rompue.

Bibliographie

[1] Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 844-848.
[2] Ramadan A, Nussenblatt RB. Visual prognosis and sympathetic ophthalmia. *Curr Opin Ophthalmol* 1996, *7* : 39-45.
[3] Adamus G, Chan CC. Experimental autoimmune uveitides: multiple antigens, diverse diseases. *Int Rev Immunol* 2002, *21* : 209-229.
[4] Caspi RR, Roberge FG, Chan CC *et al*. A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. *J Immunol* 1988, *140* : 1490-1495.
[5] Nussenblatt RB, Caspi RR, Mahdi R *et al*. Inhibition of S-antigen induced experimental autoimmune uveoretinitis by oral induction of tolerance with S-antigen. *J Immunol* 1990, *144* : 1689-1695.
[6] Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948, *29* : 58-69.
[7] Sugita S, Streilein JW. Iris pigment epithelium expressing CD86 (B7-2) directly suppresses T cell activation in vitro via binding to cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2003, *198 :* 161-171.
[8] Ferguson TA, Griffith TS. A vision of cell death: Fas ligand and immune privilege 10 years later. *Immunol Rev* 2006, *213* : 228-38.
[9] Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol* 2006, *7* : 354-359.
[10] Steuer H, Jaworski A, Elger B *et al*. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 1047-1053.
[11] Mannermaa E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier : emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev* 2006, *58* : 1136-63.
[12] Kuchroo V, Sarvetnick N, Hafler D *et al. Cytokines and autoimmune diseases*. Humana press, Totowa, 2002.
[13] Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 2003, *74* : 179-185.
[14] Xu H, Chen M, Reid DM *et al*. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 2162-2171.
[15] Camelo S, Shanley A, Voon AS *et al*. The distribution of antigen in lymphoid tissues following its injection into the anterior chamber of the rat eye. *J Immunol* 2004, *172* : 5388-5395.
[16] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al*. Ocular and systemic biodistribution of rhodamine-conjugated liposomes loaded with VIP injected into the vitreous of Lewis rats. *Mol Vis* 2007, *13* : 2263-2274.
[17] Stein-Streilein J, Watte C. Cross talk among cells promoting anterior chamber-associated immune deviation. *Chem Immunol Allergy* 2007, *92* : 115-30.
[18] Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D *et al*. Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, *32* : 2201-2211.
[19] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al*. Protective effect of intravitreal injection of vasoactive intestinal peptide-loaded liposomes on experimental autoimmune uveoretinitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009, *25* : 9-21.
[20] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al*. Drainage of fluorescent liposomes from the vitreous to cervical lymph nodes via conjunctival lymphatics. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 145-150.
[21] Lajavardi L, Bochot A, Camelo S *et al*. Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of vasoactive intestinal Peptide encapsulated in liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 3230-3238.
[22] Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Immunoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol* 1994, *153* : 1080-1086.
[23] Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr Eye Res* 1992, *11* : 1199-1206.
[24] Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2007, *92* : 140-154.
[25] Wahlsten JL, Gitchell HL, Chan CC *et al*. Fas and Fas ligand expressed on cells of the immune system, not on the target tissue, control induction of experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 2000, *165* : 5480-6.
[26] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM *et al.* Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995, *270* : 1189-1192.
[27] Liversidge J, Dick A, Gordon S. Nitric oxide mediates apoptosis through formation of peroxynitrite and Fas/Fas-ligand interactions in experimental autoimmune uveitis. *Am J Pathol* 2002, *160* : 905-916.
[28] Dick AD, Siepmann K, Dees C *et al*. Fas-Fas ligand-mediated apoptosis within aqueous during idiopathic acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : 2258-2267.
[29] Qiao H, Lucas K, Stein-Streilein J. Retinal laser burn disrupts immune privilege in the eye. *Am J Pathol* 2009, *174* : 414-422.
[30] Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ *et al*. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 3492-3502.
[31] Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ *et al*. Complement regulatory activity of normal human intraocular fluid is mediated by MCP, DAF, and CD59. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 4195-4202.
[32] Sohn JH, Bora PS, Suk HJ *et al*. Tolerance is dependent on complement C3 fragment iC3b binding to antigen-presenting cells. *Nat Med* 2003, *9* : 206-212.
[33] Stein-Streilein J, Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol* 2002, *21* : 123-52.
[34] Wilbanks, GA, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). I. Evidence that an antigen-specific, ACAID-inducing, cell-associated signal exists in the peripheral blood. *J Immunol* 1991, *146* : 2610-2617.
[35] Wilbanks GA, Mammolenti M, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID).



II. Eye-derived cells participate in generating blood-borne signals that induce ACAID. *J Immunol* 1991, *146* : 3018-3024.

[36] Wilbanks GA, Mammolenti M, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). III. Induction of ACAID depends upon intraocular transforming growth factor-beta. *Eur J Immunol* 1992, *22* : 165-173.

[37] Wenkel H, Streilein JW. Analysis of immune deviation elicited by antigens injected into the subretinal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39 :* 1823-1834.

[38] Sonoda KH, Sakamoto T, Qiao H *et al*. The analysis of systemic tolerance elicited by antigen inoculation into the vitreous cavity: vitreous cavity-associated immune deviation. *Immunology* 2005, *116* : 390-399.

[39] McMenamin, PG, Crewe J. Endotoxin-induced uveitis. Kinetics and phenotype of the inflammatory cell infiltrate and the response of the resident tissue macrophages and dendritic cells in the iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 1949-1959.

[40] Mantovani A, Sozzani S, Locati M *et al*. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002, *23* : 549.

[41] Pouvreau I., Zech JC, Thillaye-Goldenberg B *et al*. Effect of macrophage depletion by liposomes containing dichloromethylene-diphosphonate on endotoxin-induced uveitis. *J Neuroimmunol* 1998, *86* : 171-81.

[42] Streilein JW, Bradley D. Analysis of immunosuppressive properties of iris and ciliary body cells and their secretory products. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, *32* : 2700-2710.

[43] Yoshida M, Takeuchi M, Streilein JW. Participation of pigment epithelium of iris and ciliary body in ocular immune privilege. 1. Inhibition of T-cell activation in vitro by direct cell-to-cell contact. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 811-821.

[44] Dulaurent T, Douet J-Y. Physiologie comparée de l'angle irido-cornéen du chien et de l'homme. *Revue Méd Vét* 2007, *158* : 569-578.

[45] Roberge FG, Caspi RR, Nussenblatt RB. Glial retinal Müller cells produce IL-1 activity and have a dual effect on autoimmune T helper lymphocytes. Antigen presentation manifested after removal of suppressive activity. *J Immunol* 1988, *140* : 2193-2196.

[46] De Kozak Y, Hicks D, Chatenoud L *et al*. Intraocular TNF in endotoxin- and S-antigen-induced uveitis: in vitro synthesis of TNF by retinal Müller glial and epithelial cells. *Regional Immunology* 1994, *6* : 76-80.

[47] Goureau O, Bellot J, Thillaye B *et al.* Increased nitric oxide production in endotoxin-induced uveitis. Reduction of uveitis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Immunol* 1995, *154* : 6518-6523.

[48] Suzumura A, Mezitis SG, Gonatas NK *et al*. MHC antigen expression on bulk isolated macrophage-microglia from newborn mouse brain: induction of Ia antigen expression by gamma-interferon. *J Neuroimmunol* 1987, *15* : 263-278.

[49] Righi M, Mori L, De Libero G *et al*. Monokine production by microglial cell clones. *Eur J Immunol* 1989, *19 :* 1443-1448.

[50] Zech J-C, Pouvreau I, Cotinet A *et al*. Effect of cytokines and nitric oxide on tight junctions in cultured rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39 :* 1600-1608.

[51] Zamiri P, Sugita S, Streilein JW. Immunosuppressive properties of the pigmented epithelial cells and the subretinal space. *Chem Immunol Allergy* 2007, *92* **:** 86-93.

[52] Holtkamp G M, De Vos AF, Peek R *et al*. Analysis of the secretion pattern of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta2) by human retinal pigment epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 1999, *118 :* 35-40.

[53] Sun D, Enzmann V, Lei S *et al*. Retinal pigment epithelial cells activate uveitogenic T cells when they express high levels of MHC class II molecules, but inhibit T cell activation when they express restricted levels. *J Neuroimmunol* 2003, *144* : 1-8.

[54] Enzmann V, Stadler M, Wiedemann P *et al*. Down-regulation of MHC class II expression on bovine retinal pigment epithelial cells by cytokines. *Ophthalmic Res* 1999, *31* : 256-66.

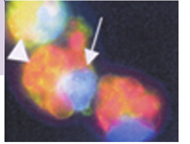
[55] Liversidge J, Dick A, Cheng YF *et al*. Retinal antigen specific lymphocytes, TCR-gamma delta T cells and CD5+ B cells cultured from the vitreous in acute sympathetic ophthalmitis. *Autoimmunity* 1993, *15* : 257-266.

[56] Dullforce PA, Garman KL, Seitz GW *et al*. APCs in the anterior uveal tract do not migrate to draining lymph nodes. *J Immunol* 2004, *172* : 6735-6743.

[57] Kitaichi N, Namba K, Taylor AW. Inducible immune regulation following autoimmune disease in the immune-privileged eye. *J Leukoc Biol* 2005, *77* : 496-502.

[58] Flament J. *Ophtalmologie*. *Pathologie du système visuel*. Masson, Paris, 2002.

[59] Wahlestedt C, Beding B, Ekman R *et al*. Calcitonin gene-related peptide in the eye: release by sensory nerve stimulation and effects associated with neurogenic inflammation. *Regul Pept* 1986, *16* : 107-115.



Chapitre 3

Apport des modèles expérimentaux d'inflammation oculaire

Y. de Kozak, L. Lajavardi, S. Camelo, F. Behar-Cohen

Les maladies oculaires inflammatoires sont une cause majeure de handicap visuel et incluent divers syndromes, comme les sclérites et les uvéites [1-3]. Les uvéites résultent d'une réponse anormale du système immunitaire contre les antigènes du soi. Leur étiologie est mal connue, une origine infectieuse et/ou auto-immune est suspectée [4, 5]. L'origine auto-immune est souvent évoquée pour les uvéites idiopathiques chez l'homme pour lesquelles une origine infectieuse n'a pas pu être trouvée [6]. L'ophtalmie sympathique est le prototype d'une maladie oculaire auto-immune au cours de laquelle un traumatisme survenant au niveau d'un œil libère des antigènes de la rétine induisant une réponse immune qui se traduit par une inflammation oculaire de l'œil sympathique non traumatisé. Certaines maladies oculaires se traduisent par une inflammation oculaire isolée, comme au cours de la choriorétinopathie de type *birdshot*, d'autres font partie d'un syndrome plus large, comme le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la maladie de Behçet ou la sarcoïdose. Ces maladies ont en commun une association avec des antigènes HLA qui sont caractéristiques de chaque maladie [7, 8].

Une réponse cellulaire et humorale contre les antigènes rétiniens comme l'arrestine (ou antigène rétinien soluble, Ag-S), ou l'*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein* (IRBP) a été observée chez les patients atteints d'uvéite (ophtalmie sympathique, *birdshot*, Behçet). Une réponse aux protéines TRP-1 et TRP-2, proches de la tyrosinase, est trouvée chez les patients atteints de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Des anticorps dirigés contre la recoverine sont observés au cours de la rétinopathie associée au cancer (CAR, *Cancer-Associated Retinopathy*). Il est à noter que des cellules T provenant du sang périphérique de sujets sains prolifèrent en présence des antigènes rétiniens [9]. Les lymphocytes T spécifiques de ces antigènes rétiniens ont un rôle central dans la pathogénie des uvéites ; en effet, une amélioration des uvéites est observée après administration d'agents qui ciblent les lymphocytes, comme la ciclosporine, le tacrolimus, la rapamycine et le daclizumab, et après administration d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL-2R) présent sur les lymphocytes T activés [4].

Le rôle de l'auto-immunité contre les antigènes rétiniens dans la pathogénie des uvéites est confirmé par les modèles expérimentaux d'uvéite. En effet, les antigènes rétiniens injectés à l'animal induisent une uvéite sévère qui est de nature auto-immune [6].

Il est établi que les lymphocytes T induisent des signaux antigène-spécifiques qui gouvernent la réponse immune et que le type de réponse adaptative est gouverné par les macrophages. Les macrophages sont des cellules du système inné qui régulent la réponse adaptative par leur rôle de cellules présentatrices d'antigène et de cellules productrices de cytokines et chimiokines. Les macrophages activés attirés par la libération *in situ* de cytokines [10-13] induisent aussi des lésions rétiniennes en relation avec des métabolites des radicaux oxygénés et nitrogénés, des cytokines et des enzymes protéolytiques [14-17].

Les causes de l'inflammation oculaire et donc de la rupture du privilège immunologique de l'œil sont mal connues, exception faite pour l'ophtalmie sympathique pour laquelle des antigènes tissulaires de l'œil traumatisé sont libérés vers les ganglions régionaux où ils déclenchent une réponse immune contre l'œil non traumatisé. Une cause suspectée des uvéites pourrait être l'activation périphérique de lymphocytes par des stimuli microbiens [18, 19] et des antigènes du microenvironnement [20] ayant une antigénicité croisée avec les autoantigènes rétiniens. Les patients atteints d'uvéite présentent fréquemment une réponse proliférative des lymphocytes aux antigènes rétiniens, le plus fréquemment à l'Ag-S (antigène soluble purifié de la rétine) mais aussi aux autres antigènes contenus dans la rétine. Il n'est pas clair si cette réponse immune des lymphocytes de patients atteints d'uvéite est la cause ou la conséquence de l'uvéite.

Le développement de modèles animaux a permis d'explorer les mécanismes immunopathogéniques intervenant dans les maladies oculaires inflammatoires chez les patients. Ces modèles sont des outils très utiles pour l'étude des mécanismes immuns à l'origine de l'inflammation oculaire ainsi que la caractérisation de facteurs génétiques prédisposant au développement des uvéites. Enfin, ces modèles servent à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

LES DEUX PRINCIPAUX MODÈLES ANIMAUX D'UVÉITE

L'œil est un site de privilège immunologique qui résulte de facteurs anatomiques locaux particuliers, d'une expression locale d'agents immunosuppresseurs solubles et de l'expression de facteurs membranaires immunosuppresseurs (cf. chapitre 2). En dépit de ces éléments qui protègent l'œil de l'inflammation, des maladies de l'œil provenant d'un déséquilibre du système immunitaire se développent et sont responsables d'altérations de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité.
Les modèles animaux, principalement l'*uvéite auto-immune expérimentale* (UAE) et l'*uvéite induite par endotoxine* (UIE), sont considérés comme des modèles cliniquement relevant de maladies oculaires et sont des outils précieux pour l'étude des mécanismes immunologiques permettant la régulation des maladies chez l'homme :
– l'UIE est un modèle d'uvéite inflammatoire aiguë, spontanément résolutive, mettant en jeu les composants du système immunitaire inné. C'est un modèle utile pour l'étude des aspects locaux de l'inflammation oculaire ;
– l'UAE induite chez le rat par immunisation avec des antigènes purifiés de la rétine, principalement l'antigène S (Ag-S) et l'*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein* (IRBP), est considérée comme un modèle cliniquement relevant pour l'étude des mécanismes de l'uvéite postérieure chez l'homme et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques des uvéites.

I – Modèles expérimentaux d'uvéite

Uvéite auto-immune expérimentale induite par antigènes rétiniens

L'uvéite auto-immune expérimentale (UAE) est un modèle animal d'uvéite postérieure. Il s'agit d'une maladie auto-immune dirigée contre une ou des protéines des photorécepteurs, médiée par les lymphocytes Th1 et Th17 et modulée négativement par les lymphocytes T régulateurs (Treg) [21, 22] (fig. 3-1). Elle est induite chez des animaux de laboratoire sur un fonds génétique susceptible par l'injection sous-cutanée d'autoantigènes rétiniens émulsionnés dans l'adjuvant complet de Freund. Les protéines rétiniennes purifiées utilisées sont le plus souvent l'antigène S (Ag-S ou arrestine) et l'*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein* (IRBP), qui sont des constituants majeurs des photorécepteurs [7]. D'autres molécules, comme la recoverine, la phosducine, la rhodopsine, peuvent être utilisées [23]. La maladie peut aussi être induite par le transfert adoptif à des animaux naïfs de lymphocytes T antigène-spécifiques purifiés à partir de donneurs compatibles immunisés avec un autoantigène rétinien [7, 11, 24, 25]. Cette méthode permet d'éviter l'utilisation d'adjuvants et d'obtenir un modèle de la phase efférente de l'uvéite [23]. L'UAE se traduit par un infiltrat de cellules inflammatoires des segments antérieur et postérieur de l'œil qui induisent une destruction spécifique des photorécepteurs et des tissus rétiniens [26].

La preuve de l'origine auto-immune de l'uvéite non infectieuse chez l'homme et la validité de l'UAE comme modèle reposent sur différents points :

– les patients atteints d'uvéite ont une réponse immune aux protéines rétiniennes qui sont uvéitogéniques chez l'animal, comme l'antigène soluble rétinien (Ag-S), l'IRBP, la rhodopsine, la phosducine, la recoverine, la mélanine, des protéines de membrane de l'épithélium pigmentaire de la rétine et la protéine basique de la myéline (MBP) ;

– la pathogénie de l'uvéite est liée à une réponse immune médiée par les lymphocytes T, comme dans l'arthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 et la sclérose en plaques ;

– l'uvéite a été trouvée dans des familles en association avec d'autres maladies auto-immunes ;

– les études de l'UAE chez le rat ont localisé les gènes de susceptibilité dans des régions chromosomiques qui sont des loci pour d'autres désordres auto-immuns [27].

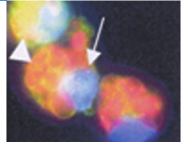
L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Après l'immunisation par administration de l'antigène S rétinien (Ag-S) ou d'IRBP par voie sous-cutanée, une inflammation oculaire et une réponse immune systémique sont stimulées. Localement, les macrophages, microglie et cellules gliales de Müller sont activés et produisent des cytokines et chimiokines inflammatoires et des molécules neurotoxiques, principalement le monoxyde d'azote (NO). Dans les ganglions drainant le site d'immunisation, les cellules mononucléées et les cellules dendritiques activées produisent de l'IL-12 qui oriente les lymphocytes T effecteurs $CD4^+$ vers un profil Th1 et la production d'IFNγ ; l'IL-23, un nouveau membre de la famille de l'IL-12, est responsable de la génération d'une lignée effectrice Th17 uvéitogène pendant la période précoce de la maladie.
Aussi bien dans l'uvéite de l'homme que dans l'UAE du rat ou de la souris, les macrophages intraoculaires, les monocytes infiltrants et les lymphocytes T uvéitogéniques sont les principales cellules responsables de la perte des photorécepteurs et des destructions des tissus rétiniens.

GÉNÉTIQUE DE LA SUSCEPTIBILITÉ À DÉVELOPPER L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Les inflammations oculaires ont en commun une association forte aux antigènes HLA typiques de chaque maladie. La susceptibilité à développer les uvéites chez l'homme a été associée avec les gènes majeurs localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, soit le HLA chez l'homme), loci de classe I ou de classe II. De plus, une association a été décrite avec des gènes non-CMH, tels que TNFα, MCP1/CCL2, CCL2, CCL5, CCR5, IL-1, eNOS (NO-synthase endothéliale) et CyPA501A1 [27].

Il existe de grandes différences entre les espèces et les souches animales dans leur sensibilité à développer l'UAE. La résistance à développer une UAE est corrélée à l'expression constitutive des antigènes oculaires (ARNm et protéines) dans le thymus, qui induit une tolérance centrale aux autoantigènes en cause [28] (cf. chapitre 1). La sélection négative des cellules T dans le thymus est nécessaire pour le maintien de la tolérance au soi. AIRE est un facteur de transcription qui est responsable de l'expression ectopique d'antigènes tissulaires dans le thymus et de la délétion des lymphocytes T autoréactifs. Les souris déficientes en AIRE n'expriment pas l'antigène S, l'IRBP et d'autres autoantigènes rétiniens ;



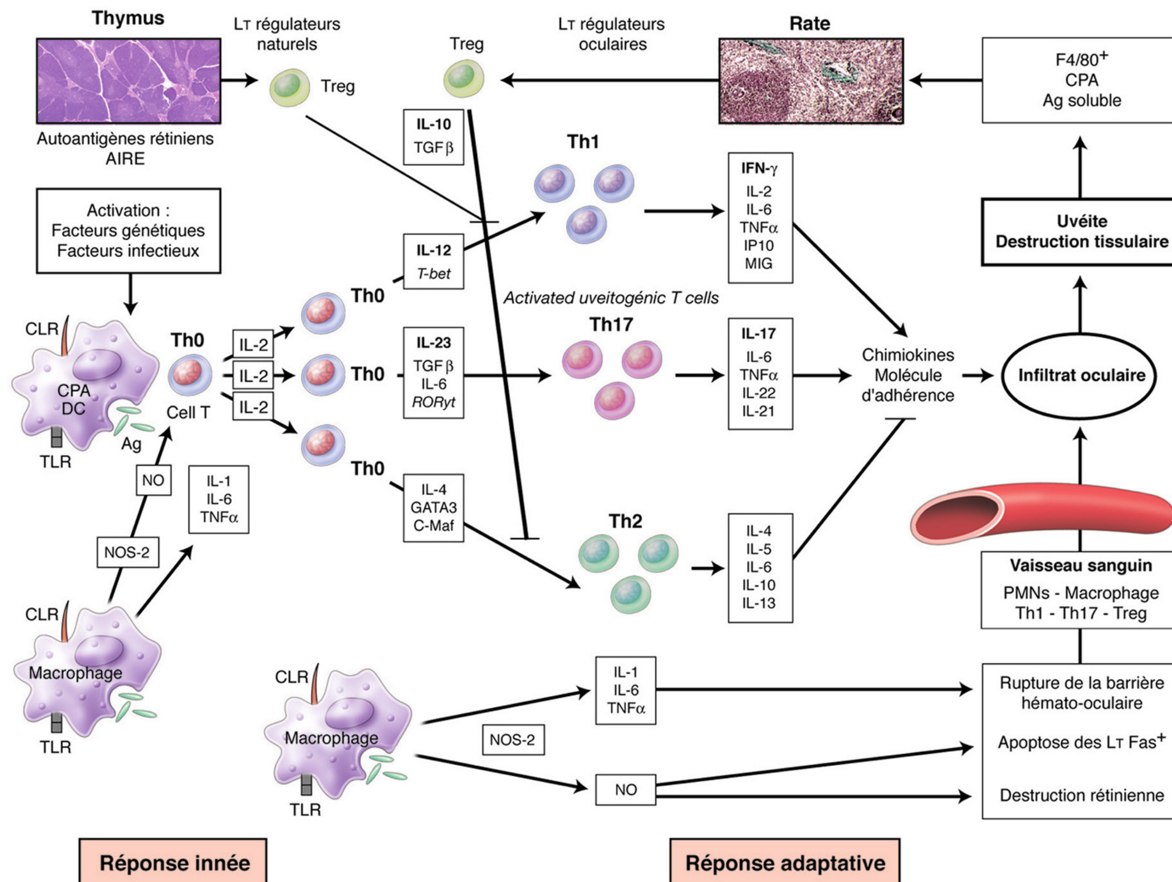


Fig. 3-1 ***Principales voies d'induction et de contrôle de l'auto-immunité aux antigènes rétiniens.*** *L'élimination incomplète des précurseurs des cellules T effectrices spécifiques des antigènes rétiniens dans le thymus, associée à une tolérance périphérique déficiente, conduit à la circulation d'un pool de cellules T non tolérisées qui peuvent être activées par l'exposition à des antigènes dérivés de la rétine ou à des antigènes présentant une antigénicité croisée dans un contexte d'activation par des signaux de danger inflammatoires. Il en résulte la différenciation des cellules T activées en cellules T dirigées contre les antigènes du soi et présentant un phénotype Th1 ou Th17. Des cellules T régulatrices sont exportées du thymus simultanément aux précurseurs de cellules effectrices et inhibent leur activation et expansion clonale de façon antigène-spécifique ou par effet « bystander ». Les cellules T effectrices migrent, circulent et certaines pénètrent dans l'œil. La reconnaissance de l'antigène correspondant dans les tissus oculaires induit une série de phénomènes d'activation cellulaire qui aboutit à la rupture des barrières hémato-oculaires, au recrutement de leucocytes inflammatoires, à une amplification des phénomènes inflammatoires et à l'uvéite. Les antigènes rétiniens libérés des tissus altérés induisent la génération de lymphocytes T régulateurs antigène-spécifiques au niveau de la rate, rétablissant la balance entre les T effecteurs et les T régulateurs, qui maintient une tolérance fonctionnelle.*
L_T, lymphocyte ; Treg, cellules T régulatrices ; TLR, Toll-Like Receptors *; CLR :* C-type Lectin Receptors.

elles développent une uvéite spontanée. L'auto-immunité serait due à l'impossibilité des cellules épithéliales du thymus à présenter les autoantigènes aux lymphocytes T, excluant ainsi la sélection négative [29, 30].

La susceptibilité des différentes souches de rats et de souris à l'induction de l'UAE dépend de leur fonds génétique qui dicte leur capacité à produire une réponse Th1 ou non. La majorité des lymphocytes Th1 qui reconnaissent les antigènes du soi sont éliminés dans le thymus après exposition à leur antigène cible. Il a été démontré récemment [31] que le thymus humain exprime l'antigène S, la recoverine, RPE65 et l'IRBP et aussi quatre des antigènes spécifiques des mélanocytes. Cette expression est variable selon les individus : leur niveau d'expression joue un rôle important dans la sensibilité à développer l'auto-immunité contre ces molécules. De même, la différence de susceptibilité entre rat et souris à développer l'UAE dépend d'une plus grande expression des autoantigènes rétiniens dans le thymus des souris par rapport aux rats [29]. Les espèces réfractaires ont des lymphocytes qui produisent peu de cytokines de type Th1, par exemple l'IFNγ [32].

De plus, en fonction de l'espèce utilisée, la maladie observée peut être aiguë ou chronique. Chez le rat immunisé par l'antigène S, on observe :

– soit une uvéite relativement aiguë avec un détachement exsudatif rétinien, qui pourrait se rapprocher des formes sévères d'uvéites postérieures chez des patients présentant une susceptibilité liée à leur fonds génétique favorable ;

– soit d'autres manifestations pathologiques, comme celles qui sont observées au cours de l'ophtalmie sympathique, la sarcoïdose ou la choriorétinopathie de type *birdshot*.

Chez la souris immunisée avec l'IRBP, l'uvéite est moins intense que chez le rat et aussi plus chronique, accompagnée d'une perte progressive des photorécepteurs [33].

SUSCEPTIBILITÉ À L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE CHEZ LA SOURIS

Comme chez l'homme, où le développement de l'uvéite est relativement rare, seul un petit nombre de souris sont sensibles à

l'UAE. Pour développer l'uvéite, la souche de souris doit avoir un haplotype susceptible et un fonds génétique permissif [34]. La susceptibilité est dépendante de gènes du CMH de classe II de la sous-région I-A. Les haplotypes *H2* susceptibles sont $H2^r$, $H2^k$ et $H2^b$ dans l'ordre de susceptibilité forte à modérée respectivement chez les souris B10.RIII, B10.BR et C57BL/6. L'influence de gènes non-CMH (répertoire T, régulation hormonale, régulation des cytokines et médiateurs des mastocytes) joue un rôle important dans le développement de l'UAE.

Le développement de souches de souris génétiquement modifiées (souris transgéniques) a permis d'explorer les mécanismes à l'origine des uvéites (cf. *infra*).

SUSCEPTIBILITÉ À L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE RAT

La relation entre la susceptibilité à développer l'UAE et le fonds génétique a été étudiée chez des rats de différentes souches congéniques (Tableau 3-1) [35]. Cette susceptibilité est liée au gène majeur d'histocompatibilité *RT1*. Il est à noter qu'il existe une corrélation entre la susceptibilité à développer l'UAE et l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. L'implication des mastocytes dans le développement de l'UAE a été rapportée [36] et une association entre la susceptibilité des rats à l'UAE et le nombre de mastocytes choroïdiens est démontrée [37]. Il a été montré que la susceptibilité des souris à l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale est liée à une combinaison des gènes *H2* et les gènes qui contrôlent la sensibilisation des cellules endothéliales aux produits vasoactifs libérés par les mastocytes [38].

Tableau 3-I – Susceptibilité à développer l'UAE selon le fonds génétique chez le rat.

Souche de rat	Susceptibilité à l'UAE
Lewis	++++
CAR	++++
LBNF	++
BN	+
MAXX	+
AVN	+
RCS	–
LeR	–

Schématiquement, la susceptibilité à développer l'UAE est fonction de la prédisposition à monter une réponse immune de type Th1 (IFNγ élevé et IL-4 faible) par rapport à une réponse Th2 (IL-4 élevée et IFNγ faible).

Deux souches de rat, Lewis et F344, ont une susceptibilité différente et des fonds génétiques différents mais partagent le même CMH classe Ia et classe II ($RT1^l$) et répondent aux mêmes épitopes antigéniques. Les rats Lewis injectés avec le peptide R16 de l'IRBP ou l'antigène S développent une UAE et une réponse Th1, alors que les rats F344 sont résistants ; mais leur résistance ne semble pas due à une réponse Th2 élevée. Par des études de cartographie génétique QTL (*Quantitative Trait Loci*) chez ces rats Lewis et F344 de même CMH de classe II, des loci de susceptibilité non-CMH ont été découverts. Des QTL ont été identifiés comme associés à l'UAE sur les chromosomes 4, 12 et 10, puis sur les chromosomes 2, 3, 7, 10 et 19 ; ces loci sont notés *Eau*, pour *Experimental autoimmune uveitis*. Les régions *Eau4* à *Eau9* colocalisent avec les déterminants génétiques d'autres modèles de maladies auto-immunes et avec des régions régulatrices de maladies auto-immunes chez des patients sur les chromosomes 4q21, 5q31-33, 16q22-24, 17p11-q12, 20q11-13 et 22q12-13. Ces résultats montrent que l'uvéite est une maladie auto-immune régulée par des déterminants génétiques communs à d'autres maladies auto-immunes, relevant de voies pathogéniques communes et justifiant des méthodes thérapeutiques communes [27].

ANTIGÈNES RÉTINIENS UVÉITOGÉNIQUES ET LEURS ÉPITOPES

Le rôle des antigènes rétiniens dans l'étiologie et le développement des uvéites chez les patients est confirmé par :

– l'augmentation de cinquante fois de la fréquence des lymphocytes T spécifiques d'antigène dans le sang des patients ;

– le fait que la thérapie par induction de tolérance orale avec l'antigène S peut moduler le développement de l'uvéite [39] ;

– l'uvéitogénicité des autoantigènes rétiniens chez l'animal.

Chez le rat, la maladie est provoquée par l'injection d'antigènes rétiniens, principalement l'antigène S ou IRBP émulsionnés en adjuvant complet de Freund (ACF) [40, 41], alors que chez la souris seule l'injection d'IRBP est efficace. Les adjuvants sont indispensables au déclenchement de la réponse inflammatoire et de l'UAE : pour le rat, l'utilisation de mycobactéries dans l'adjuvant de Freund est suffisante et, pour la souris, les mycobactéries doivent être associées à la toxine de *Bordetella pertussis*.

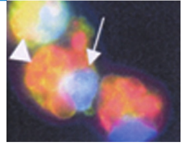
De nombreux antigènes rétiniens induisant l'UAE ont été identifiés. Bien que l'uvéitogénicité de ces protéines varie selon les espèces, la maladie clinique et pathologique qui résulte de leur injection partage les caractères essentiels.

ANTIGÈNE SOLUBLE DE LA RÉTINE (Ag-S)

L'antigène S (Ag-S, arrestine), premier et principal autoantigène purifié de la rétine, est localisé au niveau des photorécepteurs [42, 43]. Cette protéine intracellulaire de 48 kDa est spécifique des photorécepteurs rétiniens et de leurs équivalents dans l'épiphyse (pinéalocytes) ; elle est présente dans les photorécepteurs de tous les vertébrés et aussi de quelques invertébrés. Cette grande conservation suggère une fonction physiologique importante. C'est une protéine impliquée dans le cycle visuel [42, 44, 45] et régulatrice de la phototransduction. Elle se lie à la rhodopsine photoexcitée et phophorylée, bloque l'activité de la phosphodiestérase du GMP cyclique et contrôle ainsi l'hydrolyse du GMPc. L'immunisation avec de l'antigène S natif ou des fragments peptidiques immunogènes de l'antigène S localisés dans sa région carboxyterminale (peptide M : résidus 303-320 ; peptide N : résidus 281-302) [40] induit une réponse inflammatoire importante qui conduit à la destruction partielle ou complète de la couche des photorécepteurs. Au contraire, l'immunisation de rats avec l'anticorps monoclonal S2D2 spécifique d'un épitope de l'antigène S localisé dans la partie aminoterminale (résidus 40-50) permet d'inhiber l'UAE [174] ; le mécanisme de cette suppression pourrait être attribué à l'homologie de séquence entre ce peptide de l'antigène S et un peptide du TNFα [46].

Les mécanismes en cause pour le développement de l'uvéite auto-immune pourraient impliquer une homologie moléculaire entre des déterminants du soi et certains agents infectieux microbiens [47-49]. De plus, une réaction croisée entre un peptide dérivé de la séquence de HLA-B27 et un peptide uvéitogène de l'antigène S permet d'induire une uvéite chez le rat Lewis [172]. Une souris transgénique exprimant HLA-A29 présente une uvéite spontanée avec les caractères de la choriorétinopathie de type *birdshot* [51].

La réponse proliférative de lymphocytes de patients a été testée contre une batterie de quarante peptides synthétiques de l'antigène S humain : au cours des différents types d'uvéites, les lym-



phocytes du sang ont montré une réponse proliférative spécifique à certains déterminants dominants de l'antigène S [52].

INTERPHOTORECEPTOR RETINOID-BINDING PROTEIN (IRBP)

L'IRBP est une glycoprotéine de poids moléculaire environ 140 kDa qui lie le rétinol dans l'espace interphotorécepteur. Elle est présente entre la rétine neurale et l'épithélium pigmentaire de la rétine. L'IRBP, qui se lie à de multiples rétinoïdes et acides gras, transporte probablement le rétinol entre les photorécepteurs rétiniens et l'épithélium pigmentaire de la rétine [53]. L'injection de quelques microgrammes d'IRBP chez le rat Lewis induit une UAE [54]. Cette protéine ainsi que des fragments peptidiques sont hautement pathogéniques chez le rat, la souris et le singe. Le plus pathogénique est le peptide R16 (résidus 1177-1191). La maladie développée chez la souris est plus chronique et plus focale que celle qui est induite chez le rat. Chez la souris, les peptides uvéitogéniques de l'IRBP les plus efficaces sont le peptide 1-20 pour les souris C57BL/6, le peptide 161-180 pour les souris B10.RIII et le peptide 201-216 pour les souris B10A [55, 56].

RHODOPSINE

La rhodopsine, une protéine de membrane des photorécepteurs, a un rôle central dans le cycle visuel. Le pigment visuel des bâtonnets de 40 kDa et l'opsine, qui est moins uvéitogénique, induisent l'UAE chez le rat [24]. À forte dose, la rhodopsine induit une uvéorétinite violente aboutissant à la destruction des photorécepteurs.

RECOVERINE

La recoverine est une protéine de 23 kDa liant le calcium et présente dans les photorécepteurs. Elle pourrait être impliquée dans la terminaison de cascade de phototransduction. Elle est la cible des anticorps dans le syndrome de rétinopathie associée au cancer (*CAR syndrome*) [24, 57]. L'injection de la recoverine à des rats Lewis induit une uvéite sévère qui ressemble à celle qui est induite par l'antigène S.

PHOSDUCINE

La phosducine est une protéine soluble, abondante dans les segments externes des photorécepteurs, qui joue un rôle mal connu dans la phototransduction. Injectée en grande quantité, elle induit une UAE [11].

RPE65

RPE65 est une protéine de 61 kDa exprimée de façon abondante spécifiquement dans l'épithélium pigmentaire de la rétine, en contact étroit avec les segments externes des photorécepteurs. Son rôle exact n'est pas clair ; RPE65 paraît jouer un rôle important dans le métabolisme de la vitamine A. Des mutations de RPE65 sont associées à l'amaurose congénitale de Leber et à la rétinite pigmentaire [58, 59]. L'immunisation avec cet antigène induit chez le rat une inflammation oculaire semblable à celle qui est induite par l'antigène S [60].

INDUCTION ET ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

INDUCTION

L'UAE est induite chez les rongeurs et les primates non humains par une injection sous-cutanée d'antigène rétinien purifié à partir de la rétine ou de peptides synthétiques pathogènes émulsionnés en adjuvant complet de Freund — contenant des bactéries tuées (*Mycobacterium tuberculosis*) et lysées dans une émulsion huileuse ; chez la souris, l'association d'un autre adjuvant, la toxine de *Bordetella pertussis*, est nécessaire.

L'UAE a d'abord été décrite chez le cobaye et le lapin, où elle fut obtenue par l'injection d'antigène S purifié de la rétine émulsionné en adjuvant complet de Freund [61, 62]. Les préparations d'antigène S ou d'IRBP purifiés à partir de rétines de bœuf, de cobaye ou de rétines humaines sont également efficaces chez le rat. Le modèle d'UAE chez la souris a été développé après la découverte que seul l'IRBP est uvéitogénique chez la souris [7, 63] ; cependant, chez des souris transgéniques pour le HLA humain de classe II, un haplotype HLA-DR3 rend ces souris sensibles à l'immunisation avec l'antigène S (modèle d'UAE « humanisée ») [64].

Il est ainsi possible d'induire l'UAE par une injection sous-cutanée d'antigènes rétiniens :

– chez le cobaye : injection d'articles externes de photorécepteurs de rétine bovine ou d'extrait de rétine de cobaye homologue ou autologue émulsionné en adjuvant complet de Freund [65] ;

– chez le rat Lewis : injection sous-cutanée de 40 µg d'antigène S ou de peptides pathogènes M et N de l'antigène S, du peptide R16 de l'IRBP émulsionnés en adjuvant complet de Freund (supplémenté en *Mycobacterium tuberculosis*) [36] ;

– chez la souris (B10.RIII, B10.BR et C57BL/6, le plus souvent) : injection sous-cutanée de 100 µg d'IRBP ou de peptides pathogènes 1-16 ou 1-20 de l'IRBP en adjuvant complet de Freund (supplémenté en *Mycobacterium tuberculosis* ; associé à de la toxine de *Bordetella pertussis* par voie intrapéritonéale) [7] ;

– chez le primate non humain, en général le singe cynomolgus [8, 66, 67] : une injection sous-cutanée de 100 µg d'antigène S humain émulsionné en adjuvant complet de Freund.

D'autres méthodes ont été décrites pour induire l'UAE :

– par transfert adoptif de lymphocytes T provenant de donneurs présentant une uvéite à des receveurs naïfs. Cette méthode permet d'éviter l'utilisation d'adjuvants et d'obtenir un modèle de la phase efférente de l'uvéite [25] ;

– par l'injection de cellules dendritiques après leur maturation in vitro en présence du peptide de l'IRBP 161-180 [68].

CARACTÈRES CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Les caractères cliniques et pathologiques de l'UAE diffèrent selon l'espèce animale et la dose d'antigène ou d'adjuvant utilisés pour l'immunisation. Les différents protocoles utilisés aboutissent à l'induction d'une UAE modérée à forte, aiguë ou chronique. En général, les symptômes cliniques (inflammation de la chambre antérieure et du vitré) sont visibles douze à seize jours après l'immunisation (fig. 3-2) pour diminuer ensuite. La phase efférente de l'inflammation oculaire dure entre sept et dix jours et peut devenir chronique chez certains animaux.

Signes cliniques

L'inflammation apparaît entre dix et dix-sept jours après l'immunisation chez les rongeurs selon le protocole d'immunisation, dure deux semaines et se résout spontanément [45].

La maladie est observée cliniquement à la lampe à fente et à l'ophtalmoscope : l'UAE est gradée selon l'intensité de d'inflammation de la chambre antérieure, la dilatation de la pupille et les cellules dans le vitré (fig. 3-2 et 3-3). Chez les animaux albinos, le fond d'œil est difficilement observable.

Chez le rat Lewis, l'injection sous-cutanée de 40 µg d'antigène S ou de peptides pathogènes émulsionnés en adjuvant complet de Freund et supplémenté en *Mycobacterium tuberculosis*, protocole le plus fréquemment utilisé, induit une forme d'intensité moyenne. En revanche, le transfert adoptif de cellules T spécifiques du peptide R16 chez le rat Lewis induit une maladie récurrente, qui commence le quatrième jour avec des récurrences pendant deux à trois mois.

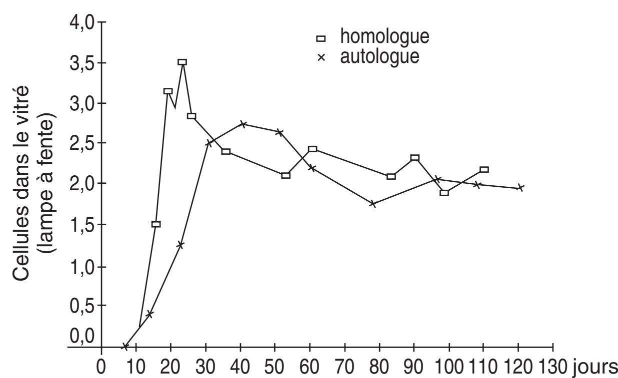


Fig. 3-2 ***Évolution clinique (lampe à fente) de l'infiltration cellulaire dans le vitré de cobaye tricolore après une injection de rétine (en adjuvant complet de Freund).***

Cliniquement, une inflammation de l'iris, de la conjonctive est observée, avec un exsudat protéique dans l'humeur aqueuse et un hypopion. Lorsque la toxine de *Bordetella pertussis* est ajoutée, une maladie suraiguë est observée, avec synéchies et hémorragies, empêchant l'observation clinique du segment postérieur. Une évaluation clinique plus précise a été mise au point chez la souris grâce à l'utilisation de la technique *Topical Endoscopic Fundus Imaging* (TEFI). Elle a permis d'observer des décollements rétiniens exsudatifs, des vasculites rétiniennes et des lésions choroïdiennes. Cette technique a montré une persistance de lésions rétiniennes jusqu'à soixante-trois jours, suggérant une maladie chronique [69].

Chez le cobaye et le singe, une évolution chronique est observée, avec des signes pathologiques pendant quatre à six mois [65, 66]. L'UAE développée chez le singe est caractérisée par une inflammation oculaire chronique avec des rechutes [67]. Les manifestations cliniques sont une vasculite rétinienne avec des récurrences, une uvéorétinite postérieure, une inflammation du vitré et une uvéite antérieure [67].

Signes pathologiques

Les signes pathologiques diffèrent selon les animaux. L'UAE est caractérisée par un infiltrat inflammatoire des segments antérieur et postérieur suivis d'une destruction plus ou moins importante de la rétine, cible de la réponse immune [7, 45] (fig. 3-4). Au début, l'infiltrat inflammatoire est détecté dans le segment antérieur, associé à une choroïdite, un infiltrat vitréen, un détachement séreux de la rétine et des replis rétiniens. Puis des lésions plus ou moins importantes des photorécepteurs et des couches de la rétine se développent, avec formation tardive de nodules choriorétiniens (nodules de Dalen-Fuchs). Ces lésions histopathologiques ressemblent à celles qui sont observées au cours de l'ophtalmie sympathique, la choriorétinopathie de type *birdshot*, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la sarcoïdose oculaire, la maladie de Behçet.

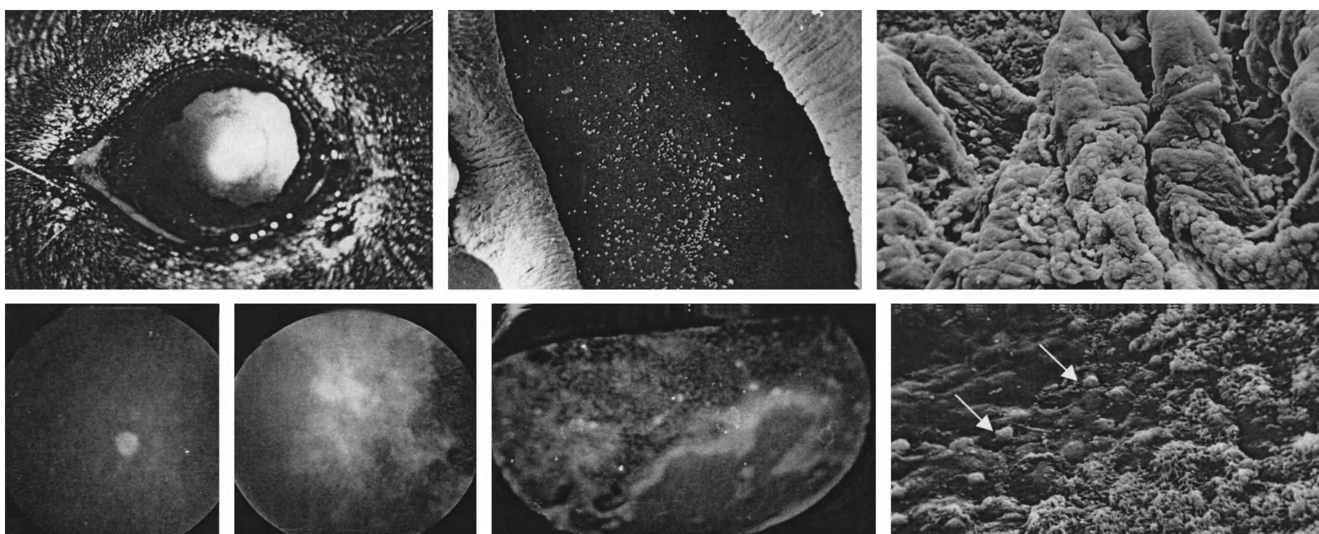
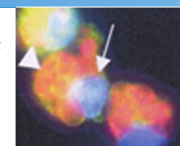


Fig. 3-3 ***Uvéite auto-immune expérimentale induite chez le cobaye tricolore par l'injection d'un extrait de rétine de cobaye homologue ou autologue émulsionné en adjuvant complet de Freund.*** **a.** *Au cours de la troisième semaine après l'immunisation, signes d'uvéite antérieure avec synéchies iriennes.* **b.** *Dans le système d'immunisation autologue, inflammation oculaire violente dès le quinzième jour après l'immunisation : cellules inflammatoires déposées sur l'endothélium cornéen, vues à travers la pupille (microscopie électronique à balayage ; ×72).* **c.** *Procès ciliaires : altérations des cellules épithéliales, lymphocytes et hématies déposés sur les tissus (microscopie électronique à balayage ; ×300).* **d.** *Lésion choriorétinienne en « boule de neige ». (Aspect du fond d'œil avec KOWA RC-2).* **e.** *Lésions choriorétiniennes évoluées (Aspect du fond d'œil avec KOWA RC-2).* **f.** *Aspect au stéréomicroscope du globe ouvert au deuxième mois. Lésions inflammatoires étendues, en « cocarde », surtout périphériques, et petites taches blanches disséminées.* **g.** *À côté d'une zone normale de l'épithélium pigmentaire de la rétine, plage de cellules altérées caractérisées par la perte de leurs villosités. Cellules inflammatoires déposées à leur surface (flèches) (microscopie électronique à balayage ; ×1 600). (Clichés G. Renard, Y. de Kozak, J.-P. Faure.)*

a	b	c
d	e	f	g



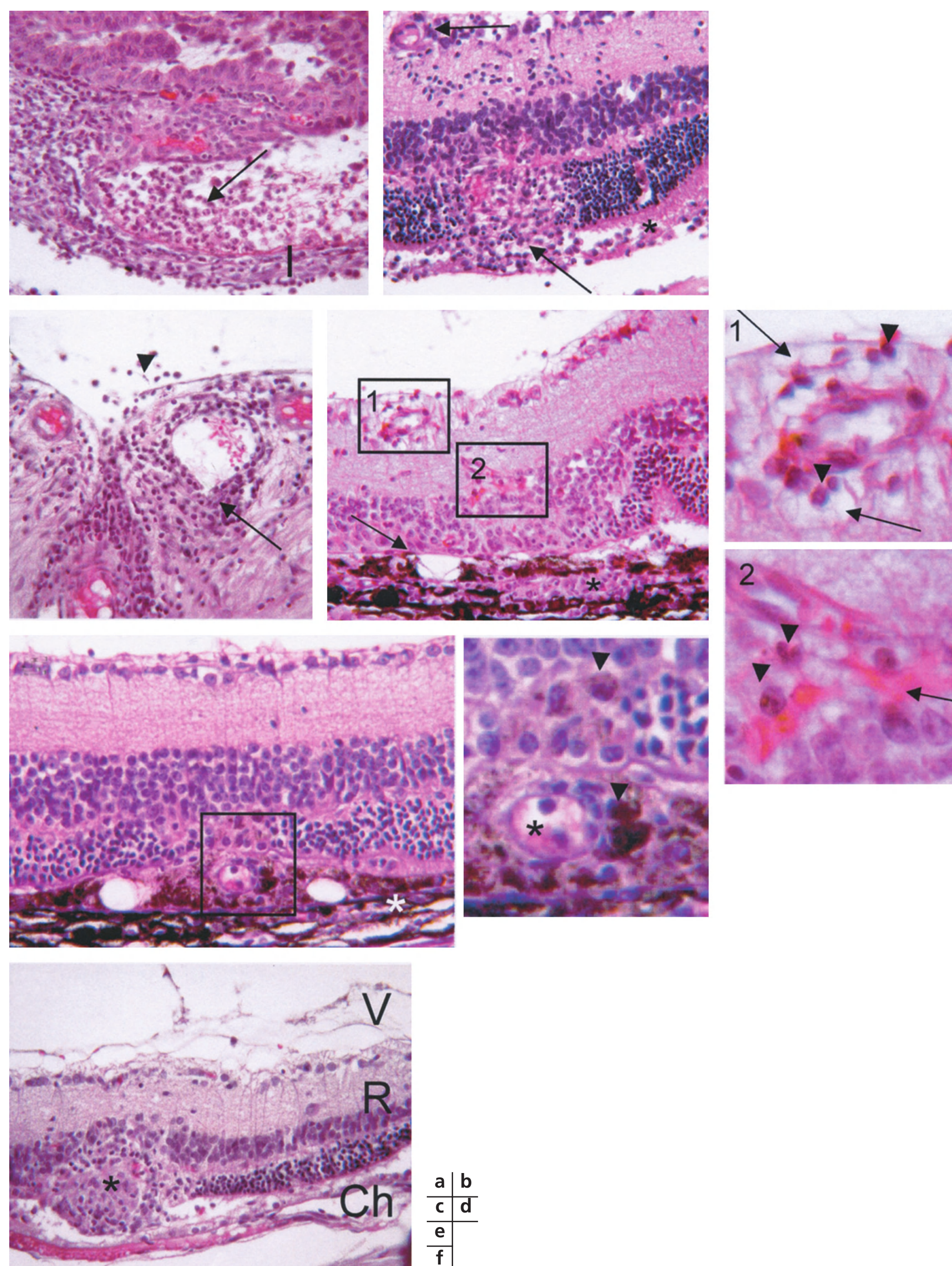


Fig. 3-4 ***Aspects histopathologiques de l'uvéite auto-immune expérimentale chez le rat Lewis et la souris C57Bl/6 . a., b.*** *et* ***f.*** *Rat Lewis immunisé avec une injection sous-cutanée d'antigène S en adjuvant complet de Freund.* ***c.*** *à* ***e.*** *Souris C57Bl/6 immunisée avec une injection sous-cutanée de peptide 1-16 ou 1-20 de l'IRBP.*
a. *Au cours de la troisième semaine après l'immunisation, infiltrat de polynucléaires, de macrophages et de lymphocytes, qui infiltrent l'iris, le corps ciliaire et l'humeur aqueuse (flèche).* **b.** *Dans le segment postérieur, en même temps, les cellules inflammatoires envahissent les tissus rétiniens, en particulier les photorécepteurs à partir des vaisseaux rétiniens (flèches). La rétine est détachée de la choroïde par un exsudat séro-hémorragique (astérisque).* **c.** *Au niveau de la papille, manchons de cellules inflammatoires envahissant la rétine (flèche) et le vitré (pointe de flèche).* **d.** *À des stades plus tardifs, vingt-sept jours après l'immunisation, destruction importante des photorécepteurs (flèche), zones d'œdème périvasculaires (insert 1, flèches), infiltrat de macrophages et de polynucléaires (insert 2, pointes de flèche) et zones hémorragiques autour de capillaires rétiniens (insert 2, flèches). Infiltrat choroïdien avec granulome de cellules épithélioïdes (astérisque).* **e.** *Sur une choroïde épaissie (astérisque), présence de drusen au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine contenant un petit vaisseau (insert, astérisque) et présence de cellules contenant de la mélanine (insert, pointe de flèche).* **f.** *Au cours du deuxième mois, détection d'un nodule de Dalen-Fuchs (astérisque). V, vitré ; R, rétine ; Ch, choroïde. (Coloration hématoxyline-éosine-safran.)*

Chez les petits rongeurs

L'examen histologique montre un infiltrat inflammatoire dans le segment antérieur, dans la rétine avec une destruction des photorécepteurs et peu de signes dans la choroïde (fig. 3-4 et 3-5). Dans la forme aiguë de la maladie, de nombreux polynucléaires sont observés dans les tissus oculaires, avec détachement séro-hémorrhagique de la rétine, des signes de vasculite rétinienne et une destruction diffuse des photorécepteurs. Un infiltrat important de l'uvée, iris/corps ciliaire et de la choroïde est observé [36]. La réduction de la dose d'antigène S ou d'IRBP injectée induit une maladie retardée avec des lésions très modérées et localisées.

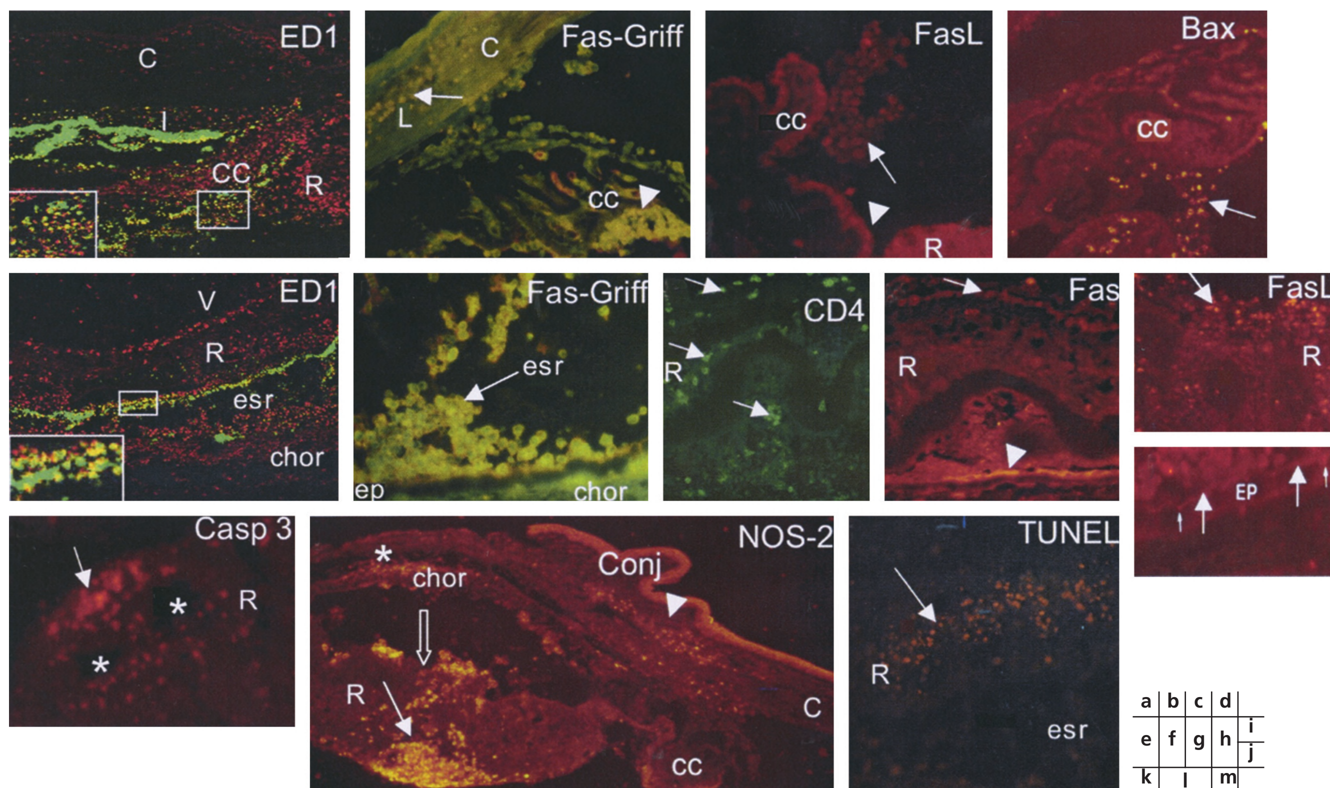


Fig. 3-5 ***Cellules inflammatoires infiltrantes et lésions des tissus oculaires au cours de l'uvéite auto-immune expérimentale chez le rat Lewis et la souris B10A.*** **a.** et **e.** *UAE induite par injection sous-cutanée de 40 µg d'antigène S chez le rat Lewis ; aspect pathologique 24 heures après injection intravitréenne de nanoparticules de polyéthylèneglycol fluorescentes (nano-PEG-F), le jour du début clinique de la maladie (treize jours après l'immunisation).* **b.** à **d.** et **f.** à **m.** *UAE induite par injection sous-cutanée de 100 µg d'IRBP chez la souris B10A, quinze jours après l'immunisation.* **a.** et **e.** *Infiltrat inflammatoire dans le segment antérieur (a) et postérieur (e) de l'œil, de macrophages ED1⁺ (rouge) ayant phagocyté des nano-PEG-F (vert) démontré par la colocalisation des marquages (jaune).* **b.** et **f.** *Expression importante de Fas (rouge) dans les cellules inflammatoires, principalement des macrophages (Griffonia, vert) (coexpression : jaune), au niveau du limbe de la cornée (b, flèche) et au voisinage des procès ciliaires (b, pointe de flèche) et au niveau de l'espace sous-rétinien (f, flèche).* **c.** *Expression de FasL (rouge) dans les cellules inflammatoires (flèche) et l'épithélium des procès ciliaires (pointe de flèche).* **d.** *Expression de Bax (rouge) dans les cellules inflammatoires (flèche) adhérentes aux procès ciliaires.* **g.** *Infiltrat de la rétine par des lymphocytes CD4⁺ (vert ; flèches).* **h.** *Expression de Fas (rouge) dans les cellules ganglionnaires (flèche) et dans l'épithélium pigmentaire de la rétine (pointe de flèche) en regard de l'infiltrat inflammatoire sous un soulèvement rétinien.* **i.** et **j.** *Expression de FasL (rouge) dans la rétine et dans les cellules inflammatoires (i, flèche) et au niveau des parois cellulaires de l'épithélium pigmentaire de la rétine (j, flèches).* **k.** *Nombreuses cellules inflammatoires exprimant la caspase-3 (rouge, flèche), au voisinage de deux vaisseaux rétiniens (astérisques).* **l.** *Nombreuses cellules inflammatoires exprimant NOS-2 au niveau de la rétine (flèche), de la choroïde (astérisque) et du limbe de la cornée (pointe de flèche), avec lésions des photorécepteurs de la rétine (flèche vide).* **m.** *Cellules inflammatoires TUNEL⁺ au niveau de la couche plexiforme externe de la rétine. (Coupes au cryostat.)*
c, cornée ; i, iris ; cc, corps ciliaire ; r, rétine ; v, vitré ; esr, espace sous-rétinien ; chor, choroïde.
(Clichés P. Couvreur, C. Albouy, Y. de Kozak.)

L'UAE chez le rat Lewis [36] comme chez la souris B10.RII [70] est d'évolution monophasique avec un maximum à deux semaines après l'immunisation. De nombreux lymphocytes T CD4⁺ et des cellules CD11b/Mac-1 (cf. *infra*) sont détectés, associés à des cellules productrices d'IL-17. Des cellules régulatrices FoxP3 sont également trouvées. Après deux ou trois semaines, l'inflammation oculaire diminue considérablement, suivie d'une période avec une oscillation de l'infiltrat probablement due à des phénomènes de *feedback* jusqu'à au moins quarante-quatre jours [71].

En vue de caractériser la localisation et le devenir des cellules inflammatoires infiltrant les tissus oculaires au cours de l'UAE chez le rat Lewis, le jour du début clinique de la maladie (treize ou quatorze jours après l'immunisation), des nanoparticules de polyéthylèneglycol fluorescentes (nano-PEG-F) ont été injectées par voie intravitréenne (fig. 3-4 et 3-5). Vingt-quatre heures après l'injection intraoculaire, de nombreux macrophages verts ayant phagocyté des nanoparticules sont détectés dans les segments antérieur et postérieur. Au cours de l'UAE chez des souris B10A, les cellules inflammatoires, macrophages et lymphocytes CD4⁺ infiltrant les tissus oculaires, expriment Fas, FasL, Bax, caspase-3, NOS-2 et sont positifs au marquage TUNEL (méthode de détection *in situ* d'ADN fragmenté), ce qui suggère une élimination par apoptose.

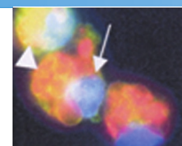
Chez le lapin

Le lapin est peu sensible au développement de l'UAE.

Chez le cobaye

La rétine de cobaye n'est pas vascularisée ; les premiers signes pathologiques sont uvéaux.

Après l'immunisation par l'injection d'homogénats de rétine homologue ou autologue — homogénat de la rétine d'un œil du cobaye après énucléation unilatérale sous anesthésie et injection de l'homogénat de la propre rétine du donneur avec adjuvant complet de Freund [65] —, on note un infiltrat inflammatoire de la choroïde riche en plasmocytes. Puis, il y a un passage de cellules inflammatoires depuis la choroïde vers la rétine et une destruction des photorécepteurs avec lésions des photorécepteurs. Ensuite, une cicatrice fibroblastique est observée, avec persistance d'une inflammation diffuse et de nodules choriorétiniens ressemblant à des nodules de Dalen-Fuchs (fig. 3-6).



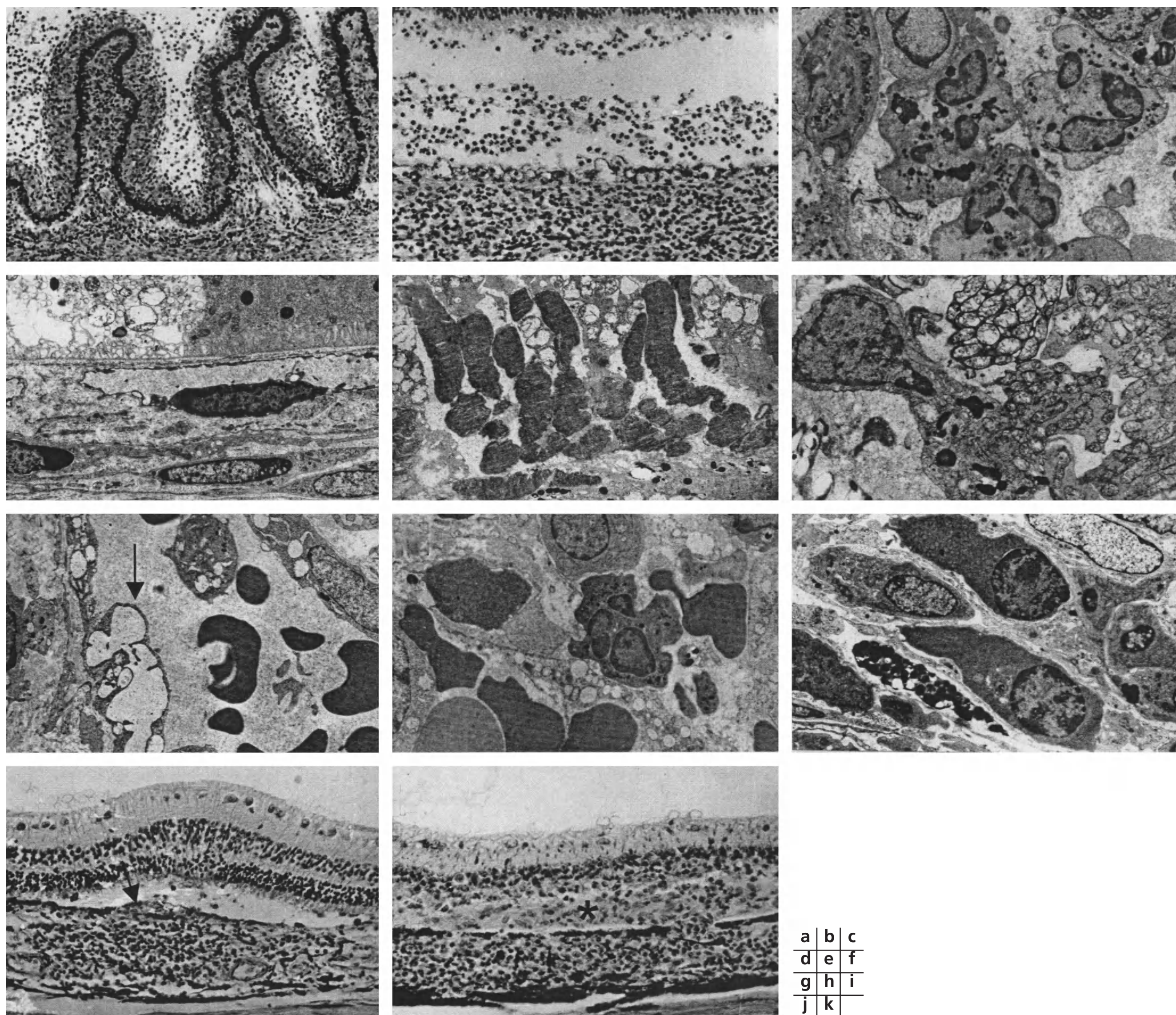


Fig. 3-6 ***Uvéite auto-immune expérimentale induite chez le cobaye tricolore par l'injection d'un extrait de rétine de cobaye homologue ou autologue en adjuvant complet de Freund.*** **a.** *Cyclite, dix-sept jours après l'immunisation. Important infiltrat inflammatoire dans le corps ciliaire et autour des procès ciliaires.* **b.** *Rétine entièrement décollée par un exsudat sérofibrineux. Envahissement de l'espace sous-rétinien par des polynucléaires neutrophiles.* **c.** *Espace sous-rétinien : polynucléaires neutrophiles phagocytant des fragments d'articles externes (× 8 000).* **d.** *Vacuolisation précoce d'une cellule de l'épithélium pigmentaire de la rétine, au treizième jour (× 10 000).* **e.** *Accumulation de fragments d'articles externes des photorécepteurs le long de l'épithélium pigmentaire de la rétine (× 4 800).* **f.** *Macrophage dans l'espace sous-rétinien phagocytant des débris de cellules visuelles (× 10 000).* **g.** *Altération de la paroi d'un capillaire choroïdien (flèche) (× 7 000).* **h.** *Globules rouges extravasculaires dans le stroma choroïdien (× 8 000).* **i.** *Plasmocytes dans la choroïde, dès le quinzième jour après l'immunisation (× 6 000).* **j.** *Petit soulèvement rétinien en face d'un foyer choroïdien de cellules inflammatoires. Altération localisée (flèche) de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des cellules visuelles lui faisant face, au trentième jour.* **k.** *Tissu néoformé sous-rétinien de cellules épithélioïdes (astérisque) qui soude la rétine très amincie à la choroïde qui est infiltrée par des cellules lymphoïdes et épithélioïdes, au quatrième mois.*

Chez le singe

Chez le singe, le segment antérieur est peu affecté par la réaction inflammatoire. La choroïde est très infiltrée par les cellules inflammatoires et une vasculite rétinienne est observée, avec un infiltrat inflammatoire autour des veines rétiniennes, une destruction locale des couches externes de la rétine et des nodules de Dalen-Fuchs, comme dans l'ophtalmie sympathique [67]. Tardivement, au cours du neuvième mois, la rétine est atrophique avec des lésions de l'épithélium pigmentaire.

Uvéite auto-immune expérimentale *versus* uvéite humaine

Le tableau 3-II résume les caractéristiques comparées de l'UAE et de l'uvéite chez l'homme.

PINÉALITE AUTO-IMMUNE

Des cellules photoréceptrices sont aussi présentes dans l'épiphyse (glande pinéale). Les autoantigènes Ag-S et IRBP responsables de l'UAE sont retrouvés dans la glande pinéale et leur injection induit une pinéalite associée à l'UAE [73]. La pinéalite est caractérisée par

Tableau 3-II – Uvéite auto-immune expérimentale (UAE) *versus* uvéite humaine : similitudes et différences (d'après Caspi [72]).

	UAE	Uvéite humaine
Événement déclenchant	Induite	Spontanée
Réactivité aux antigènes rétiniens	Antigène utilisé pour l'induction	Ag-S, IRBP, recoverine, etc.
Inflammation de la choroïde	Oui	Oui
Inflammation rétinienne	Oui	Oui
Néovascularisation sous-rétinienne	Peu	Peu
Inflammation de l'iris et du corps ciliaire	Oui	Oui
Contrôle génétique	CMH et environnement	CMH (environnement ?)
Gènes du CMH impliqués	Classe II	Classes I et II
Rôle central des lymphocytes T	Oui (études cellulaires)	Oui (efficacité des traitements contre les lymphocytes T)
Rôle des anticorps	Oui	Suspecté

Ag-S, antigène S ou arrestine ; IRBP, *Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein* ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité.

un infiltrat du tissu par des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles. La signification de l'inflammation de la glande pinéale et son rôle au cours de l'UAE sont mal connus. Une diminution du pic nocturne de la mélatonine plasmatique a été observée au cours des uvéites postérieures [74]. Chez le hamster, l'implantation sous-cutanée d'une pastille de mélatonine avant l'injection de LPS a permis d'inhiber l'uvéite expérimentale [75].

Uvéite expérimentale induite par mélanine

L'uvéite expérimentale induite par mélanine, ou EMIU (*Experimental Melanin-Induced Uveitis*), est induite par immunisation avec la mélanine oculaire bovine chez le rat Lewis. Elle a été décrite pour la première fois par Broekhuise *et al.* en 1991 [76]. Des préparations de mélanine extraites d'iris, de choroïde et de peau ont induit une uvéite antérieure avec choroïdite sans atteinte de la rétine. En 1995, Bora *et al.* ont décrit une variante du modèle original induit par un antigène associé à la mélanine [77] dénommé « uvéite auto-immune antérieure expérimentale » (ou EAAU). Récemment, ces auteurs ont montré qu'un antigène purifié extrait de l'iris/corps ciliaire de bœuf présente une homologie avec un fragment de 22 kDa de la chaîne $\alpha 2$ du collagène de type I de bœuf et induit une uvéite antérieure chez le rat Lewis.

L'EMIU est une uvéite auto-immune médiée par les lymphocytes T $CD4^+$; elle peut être traitée par un anticorps anti-CD4 [78]. Des macrophages infiltrants sont aussi présents dans les tissus et la maladie peut être réduite par l'injection de liposomes contenant un toxique pour les macrophages, le dichlorométhylène diphosphonate [79]. De nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires et du monoxyde d'azote (NO) participent aux lésions. Elle ressemble à une iridocyclite et choroïdite récurrente non infectieuse. Elle semble être un modèle relevant de l'uvéite antérieure observée chez l'homme. Elle se caractérise par un infiltrat de l'uvée, site d'expression de la mélanine. L'inflammation dans l'iris est forte ; elle est faible à modérée dans la choroïde (fig. 3-7). La maladie débute deux à trois semaines après l'immunisation par une phase aiguë d'uvéite antérieure, persiste un mois avec une guérison spontanée. Des rechutes spontanées peuvent survenir.

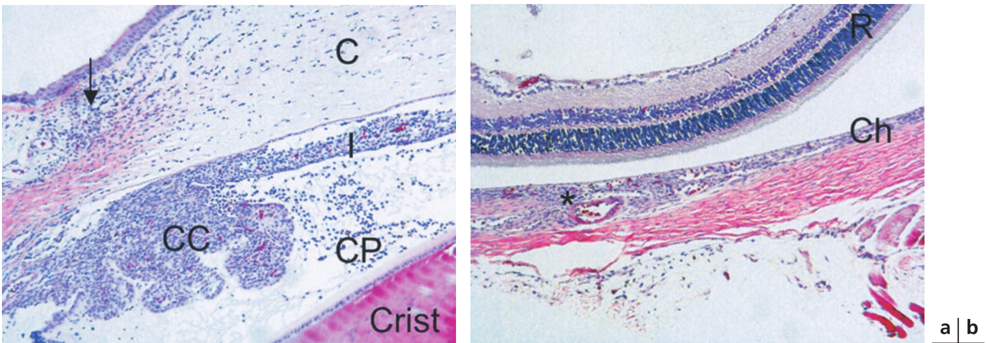
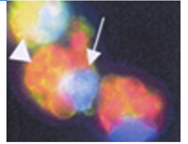


Fig. 3-7 *Uvéite expérimentale induite par mélanine chez le rat Fischer 344 : première semaine.* **a.** *Œdème massif de l'iris et du corps ciliaire dû à un infiltrat par des cellules mononucléées et des polynucléaires avec passage des cellules inflammatoires dans la chambre postérieure. Un infiltrat inflammatoire est présent au limbe de la cornée (flèche) (× 1 000).* **b.** *Rétine indemne de toute pathologie. Un petit foyer d'infiltrat choroïdien est visible (astérisque) (× 2 500). (Coloration hématoxyline-éosine.)*
C, cornée ; I, iris ; CC, corps ciliaire ; CP, chambre postérieure ; R rétine ; Ch, choroïde.
(Clichés J. Smith.)



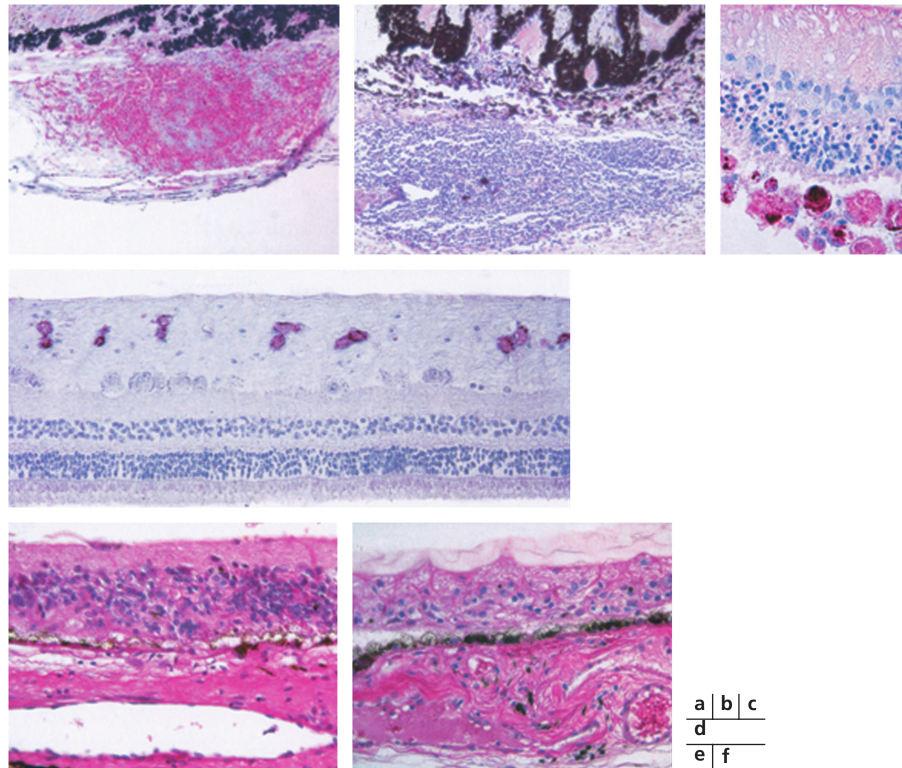


Fig. 3-8 ***Uvéite spontanée du cheval.*** *a. Granulome de l'iris (coloration hémotoxyline, éosine ; ×20). b. Granulome de l'iris formé de lymphocytes CD3+ (rouge). (×20). c. Détachement localisé de la rétine avec infiltrat inflammatoire positif pour la lectine (rouge) de l'espace sous-rétinien (×40). d. Vasculite rétinienne (coloration de von Willebrand violette ; ×40). e. et f. Destruction de la rétine (coloration hématoxyline-éosine ; ×40).*
(Clichés C.A. Deeg.)

Uvéite spontanée récurrente du cheval

L'uvéite récurrente du cheval atteint jusqu'à 15 % des chevaux dans le monde. Il s'agit d'une maladie qui se développe spontanément chez le cheval ; ses caractères cliniques ressemblent à l'uvéite humaine. L'uvéite est accompagnée par une infiltration inflammatoire de la glande pinéale (pinéalite) [73]. Elle a une résolution spontanée, avec rechutes. L'étiologie de l'uvéite du cheval est mal connue. Une hypersensibilité retardée à des antigènes bactériens a été évoquée. Le rôle d'une infection à leptospire est aussi avancé. Le rôle d'une réaction auto-immune est confirmé par l'effet favorable du traitement par corticostéroïdes [80]. Une réponse humorale et cellulaire vis-à-vis de l'antigène S et l'IRBP a été trouvée dans des prélèvements intraoculaires. De plus, l'injection de CRALBP (*Cellular Retinaldehyde-Binding Protein*) à des chevaux a été uvéitogénique. Les examens histopathologiques montrent un infiltrat par des cellules CD3+ (marqueur des lymphocytes T) de l'iris/corps ciliaire et de la choroïde, avec présence de follicules lymphoïdes. Une vasculite rétinienne par des cellules T de la rétine est observée au niveau de la papille. Une destruction des photorécepteurs et de toutes les couches de la rétine dans les cas les plus sévères peut être observée [80] (fig. 3-8).

Modèle de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada chez le chien Akita

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est une maladie auto-immune dirigée contre les mélanocytes. La principale difficulté pour l'établissement des modèles de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada réside dans le caractère insoluble des protéines associées à la mélanine. De nombreuses molécules spécifiques des mélanocytes ont été identifiées. Parmi celles-ci, les antigènes de différenciation des mélanocytes, comme TRP-1 et TRP-2 (*Tyrosinase-Related Proteins*), MART1 (*Melanoma Antigen Recognized by T-cell 1*, protéine transmembranaire de 18 kD détectée spécifiquement sur les mélanocytes) et GP100, ont été étudiés pour leur effet antitumoral sur le mélanome malin de la souris.

L'immunisation avec un ou des peptides dérivés de TRP-1, émulsionnés en adjuvant complet de Freund associé à de la toxine de *Bordetella pertussis*, de rats pigmentés F1 (Lewis × Brown Norway) × Lewis, de singe rhésus et de chiens Akita a induit une inflammation oculaire et extraoculaire. L'atteinte oculaire a consisté en un épaississement choroïdien, une dépigmentation et un infiltrat de cellules épithélioïdes formant des nodules de Dalen-Fuchs. L'atteinte extraoculaire s'est manifestée principalement par une dépigmentation cutanée à type de vitiligo et alopécie, et par une méningite sans atteinte de la glande pinéale.

Les chiens Akita sont affectés spontanément par différentes affections d'origine immune, telles que thyroïdite, polyarthrite, myasthénie et un syndrome uvéo-dermatologique qui se développe sur un fonds génétique particulier et qui ressemble au syndrome humain de Vogt-Koyanagi-Harada. La maladie induite par l'immunisation avec un mélange de peptides dérivés de TRP-1 observée chez le chien Akita qui s'est développée deux à trois semaines après l'immunisation était similaire à celle qui se développe spontanément [81].

Des lymphocytes de patients atteints de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada prolifèrent en présence de peptides dérivés de protéines de la famille des tyrosinases [82]. Récemment, des clones cellulaires de lymphocytes T établis à partir de patients atteints de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont montré une réactivité contre les peptides dérivés de TRP-1.

Agents infectieux et uvéites

Associé à une origine auto-immune, le rôle d'agents infectieux est suspecté dans la pathogénie des uvéites idiopathiques [83, 84]. Bien que des preuves de mimétisme moléculaire (*molecular mimicry*) manquent dans la plupart des cas, une réponse auto-immune peut être déclenchée par un antigène infectieux ou viral : rôle du virus de l'herpès dans les rétinopathies non nécrosantes [85] ; association de *Klebsiella* et de bactéries à gram négatif à des uvéites antérieures aiguës. Une réaction croisée entre les autoantigènes de la rétine et des antigènes environnementaux comme des antigènes alimentaires et microbiens a été suggérée pour expliquer les uvéites auto-immunes [50, 86].

Uvéites induites par des agents bactériens

Les bactéries peuvent contribuer à des formes sévères d'uvéites d'origine immune non infectieuses, en particulier celles qui sont associées à la spondylarthrite ankylosante, la sarcoïdose, la maladie de Behçet et la maladie de Crohn. Des modèles animaux induits par l'inoculation de produits d'origine bactérienne ont été développés pour étudier les mécanismes liant les infections bactériennes à l'apparition d'uvéites non infectieuses. Pearson *et al.* ont décrit une arthrite associée à des lésions de la muqueuse, de la peau et de l'œil suite à l'inoculation d'adjuvant mycobactérien à des rats [87]. De plus, l'injection intrapéritonéale de complexes peptidoglycane-polysaccharide de streptocoques du groupe A chez le rat Lewis déclenche une uvéite bilatérale, dont les caractéristiques sont une inflammation irienne, un dépôt de fibrine et une infiltration de polynucléaires, qui atteint un pic à soixante-douze heures puis disparaît spontanément. Cette uvéite transitoire s'accompagne d'une polyarthrite persistante [88]. Un troisième modèle a été développé chez le lapin, chez qui une uvéite peut être induite par injection intravitréenne ou intraveineuse d'acide lipotéichoïque (sécrété par des streptocoques). L'inflammation observée est plus importante et est prolongée quand l'injection est effectuée directement dans le vitré (six jours contre vingt-quatre heures par voie intraveineuse) [89].

Il a été rapporté que des produits bactériens, en particulier le muramyldipeptide (MDP) et le muramyltripeptide (MTP), sont reconnus par deux familles de récepteurs : les récepteurs de surface TLR (*Toll-Like Receptors*) et les récepteurs intracellulaires NLR (*NOD-Like Receptors*). Les TLR et les NLR semblent très fortement impliqués dans la pathogenèse de certaines uvéites, puisque les TLR sont exprimés dans l'œil et que la mutation du gène des NLR peut entraîner une arthrite granulomateuse infantile familiale associée à une panuvéite (syndrome de Blau). Des modèles d'uvéite utilisant l'injection intraoculaire de MDP [90] chez la souris ou de MTP chez le rat [91] sont développés.

Uvéite induite par endotoxine

L'uvéite induite par endotoxine (UIE) est un modèle d'uvéite inflammatoire aiguë, spontanément résolutive en quelques jours, mettant en jeu essentiellement les composants du système immunitaire inné. Contrairement aux uvéites postérieures idiopathiques qui peuvent être considérées comme d'origine auto-immune, les uvéites antérieures pourraient être la manifestation oculaire d'une maladie systémique qui devient apparente au niveau des structures oculaires à cause de la sensibilité de l'œil aux perturbations physiologiques.

L'UIE, induite par l'injection sous-cutanée de lipopolysaccharide (LPS), un composant de la paroi de bactéries à gram négatif, est caractérisée par la rupture de la barrière hémato-oculaire, l'infiltration intraoculaire par des cellules inflammatoires (fig. 3-9 et 3-10) et par la production de cytokines et chimiokines inflammatoires. C'est un modèle pour les uvéites antérieures aiguës humaines qui sont souvent associées à des désordres systémiques, comme au cours de la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Blau [43, 92, 93].

Des infections à *Klebsiella* ou à d'autres bactéries à gram négatif ont été trouvées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de syndrome de Reiter, de maladie de Lyme associés à une uvéite. Des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et d'uvéite présentent souvent une association à des infections à bactéries à gram négatif. De plus, une homologie de six acides aminés consécutifs entre HLA-B27 et les nitrogénases de *Klebsiella pneumoniae* fait suggérer un mécanisme pathogénique : les infections à *Klebsiella* pourraient stimuler le système immunitaire de patients souffrant de ce type d'uvéite. Mais l'existence d'autoanticorps contre ces résidus chez des patients HLA-B27 avec syndrome de Reiter ou spondylarthrite ankylosante reste soumise à débat [94].

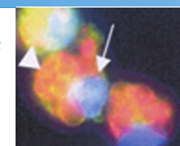
Induction de l'uvéite induite par endotoxine

L'injection sous-cutanée de 100 µg à 200 µg de LPS de bactéries à gram négatif, comme *Salmonella typhimurium*, *Salmonella minnesota*, *Escherichia coli*, induit chez le rat Lewis une inflammation oculaire aiguë, bilatérale et limitée dans le temps, à l'origine de lésions des tissus oculaires [95-98].

L'UIE est induite chez le lapin, le rat et la souris par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intravitréenne. Chez la souris, l'injection intraoculaire de LPS permet d'induire une inflammation plus sévère que celle qui est obtenue par voie systémique.

Susceptibilité génétique et uvéite induite par endotoxine

Il existe une différence de sensibilité à développer la maladie selon le fonds génétique. Les rats Brown-Norway sont réfractaires ou peu susceptibles, contrairement aux rats Lewis qui développent une très forte inflammation oculaire. Les rats Lewis et Brown-Norway diffèrent au niveau des antigènes majeurs et mineurs d'histocompatibilité. La réponse au LPS chez le rat est aussi dépendante de la réactivité différente à dégranuler des mastocytes présents dans le corps ciliaire et la choroïde [36, 37]. Chez la souris, la susceptibilité au



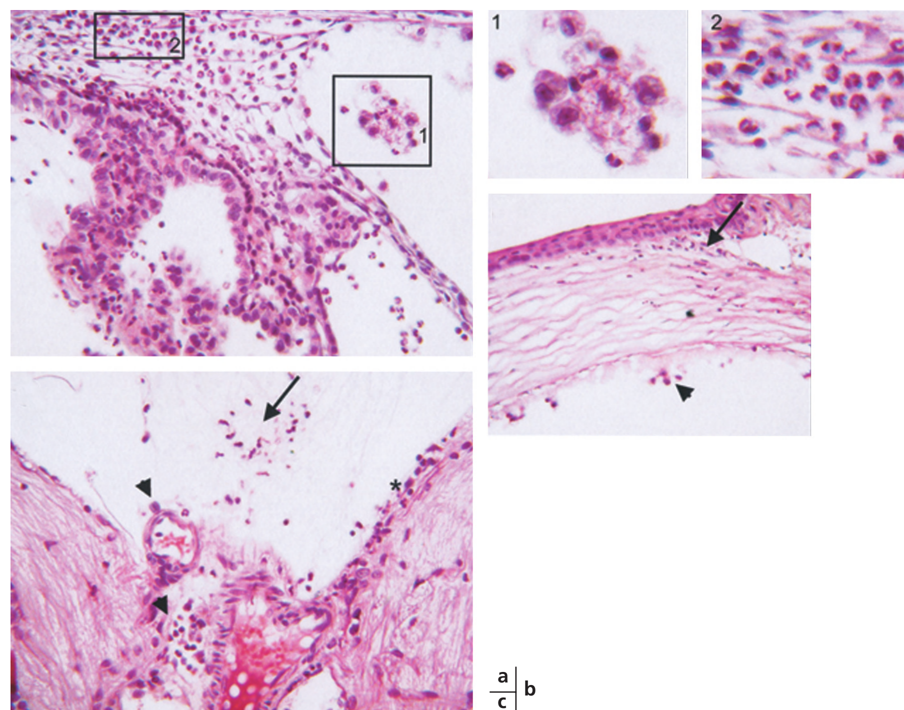


Fig. 3-9 ***Au cours de l'uvéite induite par endotoxine, 24 heures après l'injection sous-cutanée de LPS chez le rat Lewis, infiltrat inflammatoire des tissus oculaires.*** **a.** *Importante inflammation du segment antérieur de l'œil avec présence de macrophages dans l'humeur aqueuse (insert 1) et nombreux polynucléaires neutrophiles à la base des procès ciliaires (insert 2).* **b.** *Cellules inflammatoires contre l'endothélium de la cornée (pointe de flèche) et au limbe de la cornée (flèche).* **c.** *Cellules inflammatoires dans le vitré (flèche), au voisinage de vaisseaux papillaires (pointes de flèche) et contre la limitante interne de la rétine (astérisque).*
(Coloration hématoxyline-éosine-safran.)

LPS n'est pas déterminée par l'haplotype *H2* mais par des fonds génétiques non-CMH, en particulier le gène *LPS*. Ce gène de réponse au LPS (localisé sur le chromosome 4) est important dans le développement de l'UIE : les souches susceptibles C3H/HeN sont LPS^{n} et les souches réfractaires C3H/HeJ sont LPS^{d} (TLR4-Mu ou $Tir4^{d}$).

SIGNES CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES

Clinique

À l'examen à la lampe à fente, l'UIE est caractérisée par une inflammation ciliaire et conjonctivale, un trouble de l'humeur aqueuse et la présence de cellules dans la chambre antérieure avec un exsudat fibrinoïde et un hypopion dans les formes sévères. Dès trente minutes après l'injection du LPS, une réponse immune précoce est induite avec des manifestations cliniques qui atteignent un maximum entre seize et vingt-quatre heures, pour décroître ensuite [96]. L'infiltration cellulaire disparaît complètement après quatre-vingt-seize heures. Il n'y a pas de rechute spontanée et une seconde injection de LPS n'induit pas de rechute.

Pathologie

Au cours de la maladie, il se produit une rupture de barrières hémato-oculaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant l'infiltration oculaire par des cellules inflammatoires, polynucléaires neutrophiles, macrophages et quelques lymphocytes, la production de cytokines et chimiokines et de molécules toxiques. Les cellules inflammatoires sont trouvées principalement dans le segment antérieur de l'œil, mais aussi dans l'uvée postérieure et la rétine. Une extravasation des protéines dans l'humeur aqueuse est observée et l'élévation de la concentration protéique de l'humeur aqueuse semble corrélée à la gravité de la maladie [99, 100].

Les cellules inflammatoires circulantes, polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages, suivis par des lymphocytes T, pénètrent dans les tissus oculaires aux niveaux antérieur et postérieur (fig. 3-9 et 3-10). Les cellules dendritiques exprimant les molécules du CMH de classe II changent de morphologie et leur nombre augmente [101]. Les macrophages jouent un rôle important dans le développement de l'UIE et l'induction des lésions. En effet, leur inhibition sélective par l'injection de liposomes contenant du dichlorométhylène diphosphonate (Cl_2MDP), un toxique pour les macrophages, diminue la sévérité de l'UIE et diminue les taux de TNF dans les tissus oculaires [96]. De plus, l'inhibition de l'activation des lymphocytes T CD4^{+} au cours de l'UIE chez la souris diminue l'UIE [102].

Les cytokines et le monoxyde d'azote (NO) jouent un rôle primordial dans la régulation de la perméabilité des barrières hémato-oculaires et le développement de l'inflammation oculaire. Des lésions des tissus oculaires sont détectées [95] qui pourraient être liées à la production du NO puisque le L-NAME, un inhibiteur de la NO-synthase inductible (iNOS), diminue l'inflammation et les séquelles pathologiques [14].

Cytokines, chimiokines

Les cytokines détectées dans l'œil pourraient provenir d'une diffusion passive depuis le sérum ou de leur synthèse à partir des cellules inflammatoires infiltrantes et/ou des cellules résidentes oculaires activées, telles que les cellules épithéliales, endothéliales,

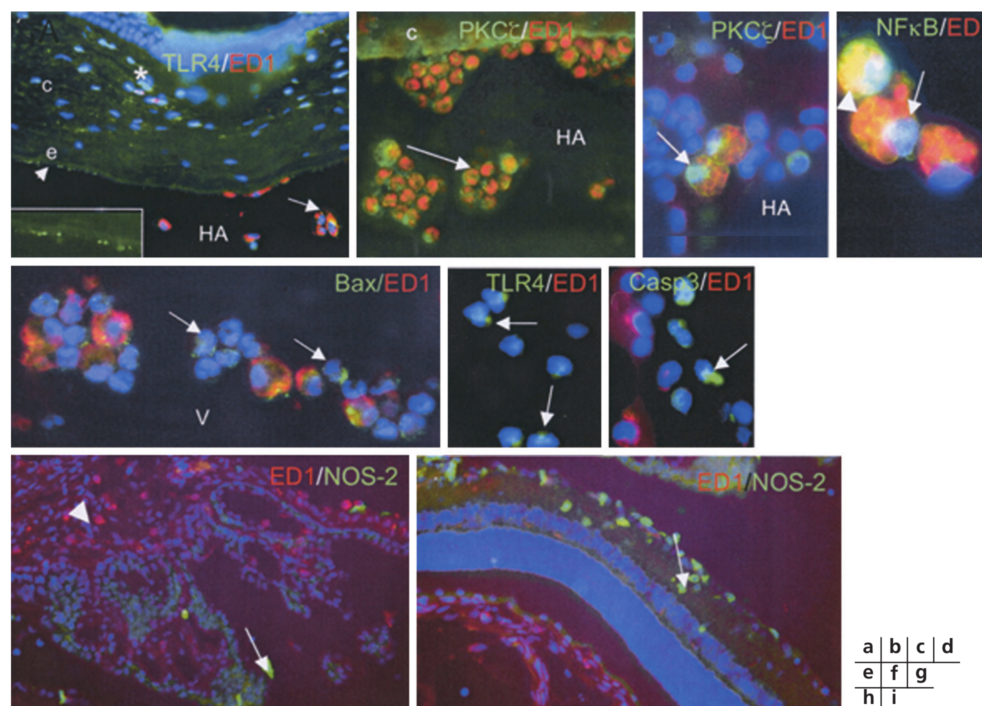


Fig. 3-10 ***Au cours de l'uvéite induite par endotoxine, 24 heures après l'injection sous-cutanée de LPS chez le rat Lewis, expression de PKC ζ, TLR4, NF-κB, Bax, caspase-3, NOS-2 dans les macrophages ED1⁺ et les polynucléaires neutrophiles infiltrant les tissus et milieux oculaires.*** *a. Expression de TLR4 (vert) au niveau des macrophages ED1⁺ (rouge) (coexpression : jaune, flèche) présents dans l'humeur aqueuse ; TLR4 au niveau de l'endothélium de la cornée (pointe de flèche, insert) et au niveau des kératocytes (astérisque). b. et c. Expression cytoplasmique de PKCζ (vert) dans les polynucléaires neutrophiles (b, flèche) et expression nucléaire de PKCζ (turquoise) dans les macrophages ED1⁺ (c, flèche) présents dans l'humeur aqueuse. d. Expression de NF-κB dans les macrophages ED1⁺, nucléaire (turquoise, flèche) ou cytoplasmique (pointe de flèche). e. Expression de Bax dans des polynucléaires neutrophiles (flèches). f. Expression de TLR4 (vert) dans les polynucléaires neutrophiles (flèches). g. Expression de caspase-3 dans des polynucléaires neutrophiles (flèches). h. et i. Pas d'expression de NOS-2 dans les macrophages résidents de la base des procès ciliaires (h, pointe de flèche) ; expression de NOS-2 (vert) dans les cellules infiltrantes (h, flèche) dans l'humeur aqueuse et dans les couches internes de la rétine (i, flèche). (Coupes au cryostat ; noyaux cellulaires colorés en bleu par le DAPI : a et c à i ; noyaux cellulaires colorés en rouge par l'iodide de propydium : b).*

les macrophages résidents du corps ciliaire et de l'iris, les cellules dendritiques. Les cellules gliales de Müller, astrocytes, cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine et du corps ciliaire activés secrètent aussi des cytokines inflammatoires [103], qui amplifient encore l'inflammation oculaire. La libération de cytokines et chimiokines va induire la rupture des barrières hémato-oculaires et l'infiltration des leucocytes.

Des pics de concentration d'IL-6 et de TNFα sont détectés dans le sérum des rongeurs dès deux heures après l'injection sous-cutanée de LPS. Ensuite, le TNFα est détecté dans l'humeur aqueuse à un moment où il n'existe plus de TNFα détectable dans le sérum, ce qui suggère une synthèse locale du TNFα par des cellules inflammatoires et les cellules résidentes oculaires activées [100, 104]. Une augmentation du NO dans l'humeur aqueuse et le vitré est également trouvée [14, 96]. Dès quatre heures après l'injection de LPS, la plupart des médiateurs pro-inflammatoires, IL-1, IL-2, IL-6, IFNγ, TNFα, le CINC-1 (*Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant 1*, une cytokine membre de la famille de l'IL-8, qui joue un rôle primordial comme médiateur de l'infiltrat intraoculaire par les polynucléaires), les chimiokines et le monoxyde d'azote (NO) sont sécrétés par les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules résidentes oculaires (fig. 3-10). Des cytokines régulatrices, comme IL-4, IL-10, IL-13, sont aussi détectées dans les milieux oculaires et participeraient à la régulation négative de l'inflammation. En effet, l'expression intraoculaire par thérapie génique ou l'injection de ces cytokines, en particulier l'IL-10 [105-107] et l'IL-13, ont montré un effet anti-inflammatoire sur l'UIE par modulation de la réponse au LPS des macrophages [95, 108, 109].

Les effets positifs ou négatifs des cytokines pendant le développement de l'inflammation oculaire peuvent dépendre du site, du degré de la stimulation et de sa chronicité, aussi bien que de la nature des cibles cellulaires. Ces paramètres peuvent avoir un effet différentiel sur le recrutement des cellules inflammatoires en régulant l'expression des antigènes du CMH de classe II, des molécules de surface cellulaire et d'activation cellulaire. L'équilibre délicat du réseau de cytokines dépend d'interactions complexes entre elles. L'injection d'une cytokine pourrait induire des effets bénéfiques ou pathogènes en modifiant cet équilibre. Une compréhension claire de la production des cytokines et de leurs cibles est nécessaire avant que ces molécules soient introduites en clinique.

Ce modèle animal a pour avantage d'avoir une évolution de courte durée. Il permet de connaître rapidement l'efficacité de molécules thérapeutiques : l'apparition des symptômes est très précoce, ce qui permet de savoir en moins de vingt-quatre heures si l'inflammation s'est développée chez les témoins non traités et si un éventuel traitement a été efficace. Cependant, l'UIE ne permet pas d'avoir une idée sur la durée d'action d'un principe actif, car l'inflammation disparaît d'elle-même dans un délai de quelques jours.

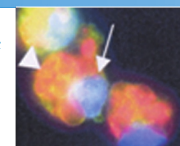


Tableau 3-III – Comparaison de l'uvéite induite par endotoxine (UIE) et de l'uvéite expérimentale induite par la mélanine (EMIU) : similitudes et différences avec l'uvéite antérieure aiguë humaine.

	UIE	EMIU	Uvéite antérieure aiguë humaine
Événement déclenchant	Induite	Induite	Spontanée
Type de réponse	Système immunitaire inné : macrophages, polynucléaires neutrophiles Bilatérale	Réponse d'hypersensibilité retardée : cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T Bilatérale	Réponse d'hypersensibilité retardée Unilatérale
Durée du modèle	24-72 heures	1 mois	–
Réponse maximale	24 heures	18-20 jours	Dépend des patients
Segment antérieur	Atteint	Atteint	Atteint
Segment postérieur	Atteint	Inflammation du vitré et de la choroïde dans les cas sévères	Selon les patients
Rétine	Lésions	Préservée	Préservée
Récurrences	Non	Oui	Oui
Utilisations principales	Preuve du concept Essai de nouvelles stratégies thérapeutiques	Modèle d'uvéite auto-immune, récurrences Essai de nouvelles stratégies thérapeutiques	–

UVÉITE INDUITE PAR ENDOTOXINE *VERSUS* UVÉITE EXPÉRIMENTALE INDUITE PAR LA MÉLANINE *VERSUS* UVÉITE HUMAINE

La comparaison de l'uvéite induite par endotoxine (UIE) et de l'uvéite expérimentale induite par la mélanine (EMIU) avec l'uvéite antérieure aiguë humaine fait l'objet du tableau 3-III.

Modèles transgéniques d'uvéite

UVÉITE SPONTANÉE CHEZ LES SOURIS AIRE$^{-/-}$

On peut observer une uvéite spontanée chez des souris déficientes en facteur de transcription AIRE. Ce facteur induit une expression ectopique dans le thymus de nombreux antigènes tissulaires. Cette expression induit une sélection négative du répertoire des cellules T dirigé contre les antigènes du soi. Ces souris, en particulier, n'expriment pas l'IRBP, l'antigène S et d'autres antigènes rétiniens au niveau thymique et développent des anticorps contre l'IRBP et une uvéite spontanée [110].

UVÉITE SPONTANÉE CHEZ LES SOURIS *NUDE* IMPLANTÉES AVEC UN THYMUS DE RAT EMBRYONNAIRE

Chez ces souris, il y a impossibilité des cellules épithéliales de thymus de rat à présenter un autoantigène de souris. Ces souris présentent une réponse spontanée des lymphocytes à l'IRBP [111].

MODÈLE « HUMANISÉ » D'UVÉITE SPONTANÉE CHEZ LES SOURIS TRANSGÉNIQUES HLA-A29 HUMAIN

Un risque majeur de développer la choriorétinopathie de type *birdshot* existe chez les humains HLA-A29 positifs. Le CMH de classe I de sous-type HLA-A29 est détecté chez environ 98,8 % des patients avec une choriorétinopathie de type *birdshot* comparés aux témoins sains (7 %). Un ADNc HLA-A*2902 (A29c) a été obtenu d'un patient souffrant de choriorétinopathie de type *birdshot* et a servi à générer une souris transgénique HLA-A29. Des souris âgées de plus de six mois ont spontanément développé une maladie oculaire qui ressemble à l'UAE induite par immunisation avec des antigènes rétiniens, avec des signes pathologiques proches de ceux décrits au cours de la choriorétinopathie de type *birdshot*, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et l'ophtalmie sympathique. Ceci suggère que des mécanismes communs pourraient être en jeu dans ces différentes affections [51].

MODÈLE « HUMANISÉ » D'UAE CHEZ LES SOURIS TRANSGÉNIQUES POUR LES MOLÉCULES DU HLA HUMAIN DE CLASSE II POUR LESQUELLES L'ANTIGÈNE S EST UVÉITOGÉNIQUE

L'UAE est un modèle pour les uvéites de l'homme associées aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et présentant une réponse immunologique aux antigènes rétiniens. Un modèle humanisé d'UAE a été développé dans des souris transgéniques HLA-DR3, DR4, DQ6 et DQ8, qui ont développé une UAE après immunisation avec l'IRBP. Les souris HLA-DR3 ont développé une UAE sévère avec l'antigène S auquel les souris sauvages sont résistantes. Ce modèle pourrait représenter un nouveau modèle d'uvéite plus représentatif de la maladie humaine par rapport aux modèles existants [64].

UAE ET SOURIS TRANSGÉNIQUES EXPRIMANT UN NÉOANTIGÈNE NON-SOI

Modèle transgénique d'UAE par expression intraoculaire de β-galactosidase

Les mécanismes à l'origine du privilège immunologique de l'œil sont : l'expression de FasL [169], l'expression limitée du CMH de classe II [112] et des cellules T régulatrices [113] (cf. chapitre 2). La présence d'un drainage lymphatique pose la question de la séquestration comme facteur important du privilège immunologique de l'œil [114]. Les auteurs ont développé un modèle de souris transgéniques exprimant la β-galactosidase (β-gal) dans les photorécepteurs de la rétine [115] ; immunisées avec la β-gal en adjuvant, elles ont développé une UAE avec destruction des photorécepteurs identique à celle qui est obtenue après immunisation avec un autoantigène purifié des photorécepteurs. Le transfert adoptif de la maladie a été possible en injectant des cellules T de souris immuni-

sées avec la β-gal à des souris transgéniques exprimant la β-gal dans la rétine. Il est suggéré que les barrières hémato-rétiniennes et de l'épithélium pigmentaire de la rétine empêchent la tolérance centrale aux protéines rétiniennes et que la tolérance périphérique est limitée par le drainage lymphatique réduit de la rétine normale exprimant peu le CMH de classe II. Les résultats de cet article sont en faveur de l'interprétation que la séquestration est le mécanisme essentiel du privilège immunologique de la rétine.

Souris transgénique exprimant dans le cristallin le lysozyme du blanc d'œuf de poulet

Les protéines du cristallin sont des protéines séquestrées par l'absence de vascularisation et une capsule épaisse, ce qui suggère qu'elles pourraient être pathogéniques. L'injection de cristallines est toutefois peu immunogène. Des souris transgéniques qui expriment HEL (*Hen Egg Lysozyme*) sous le contrôle du promoteur de l'αA-cristalline ont été développées. L'immunisation avec HEL en adjuvant complet de Freund n'a pas induit de réponse immune cellulaire et humorale contre HEL. La protéine HEL a été détectée dans l'œil mais pas dans le sérum ni dans d'autres organes excepté le thymus. La tolérance observée pourrait être une tolérance centrale due à la présence de faibles quantités d'HEL dans le thymus. Un mécanisme similaire pourrait être à l'origine de la tolérance immune vis-à-vis des cristallines autologue du cristallin [70].

Souris transgénique IRBP-HEL × TCR-HEL

Une UAE spontanée a été observée chez des souris doublement transgéniques exprimant dans la rétine un néoantigène, le lysozyme du blanc de poulet (HEL) (sous la dépendance du promoteur du gène de l'IRBP), avec des cellules $CD4^+$ exprimant un récepteur de cellules T (TCR) spécifique de HEL. Cette grande susceptibilité à développer une auto-immunité serait liée à un défaut d'induction d'une anergie suffisante des lymphocytes T dans la périphérie.

Les résultats suggèrent que la tolérance dépend d'abord de la délétion thymique et de la préservation de la barrière hémato-rétinienne qui empêche le passage libre des lymphocytes [116].

Souris transgénique HA-EUR (*Influenza Virus Hemagglutinin-Experimentally Induced Uveoretinitis*)

Ce nouveau modèle repose sur l'expression stable dans la rétine de souris d'un néoantigène, l'hémagglutinine (HA) du virus de la grippe par transfert de gène avec un AAV (*Adeno-Associated Virus*). Un mois plus tard, des cellules T activées spécifiques de HA sont transférées et une immunisation sous-cutanée avec l'antigène HA est effectuée. Tous les animaux développent une uvéite en dix à quinze jours. Des macrophages et des cellules T spécifiques de HA sont détectés dans les tissus oculaires. La déplétion en lymphocytes T régulateurs $CD4^+CD25^+$ aggrave la maladie, tandis que des lymphocytes T régulateurs $CD4^+CD25^+$ spécifiques de HA administrées par voie intraveineuse contrôlent la maladie. Ces cellules T régulatrices ne sont pas détectables dans les ganglions périphériques. Le néoantigène HA exprimé dans l'œil pourrait attirer et activer les cellules T spécifiques de HA qui induisent les lésions rétiniennes.

Après une activation initiale dans les ganglions, les lymphocytes T spécifiques d'antigènes microbiens pourraient être réactivés dans l'œil et y être responsables des uvéites post-infectieuses.

Ce modèle pourrait permettre une meilleure compréhension de la physiologie de l'uvéite et d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques [22].

II – Physiopathologie des uvéites

Molécules de signalisation et inflammation oculaire

MOLÉCULES DE SIGNALISATION

L'organisme est exposé en permanence à des micro-organismes, sa survie dépend de la reconnaissance efficace des agents pathogènes permettant de monter une réponse immune de protection. L'œil est considéré comme un site immunologiquement privilégié grâce à des mécanismes moléculaires et cellulaires qui régulent la réponse inflammatoire et empêchent la destruction des tissus oculaires par les cellules myéloïdes.

TLR

Les TLR (*Toll-Like Receptors*) sont une famille de *Pattern Recognition Receptors* (PPR) qui initient une réponse rapide innée aux composants microbiens connus, comme les *Pathogens-Associated Molecular Patterns* (PAMP) qui sont particuliers à une certaine classe de microbes [117]. Les TLR ont un rôle crucial de stimulation de l'immunité innée [18].

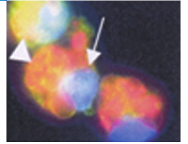
NOD2

NOD2 (*Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain Containing 2*) est considéré comme le senseur, ou détecteur, de peptidoglycanes, par la reconnaissance de muramyldipeptide (MDP) et muramyltripeptide (MTP), motifs peptidoglycane de base communs à toutes les bactéries [6]. NOD2, une protéine intracellulaire de la famille des NLR (*NOD-Like Receptors*), est exprimé par de nombreuses cellules, y compris les monocytes, les cellules dendritiques, les granulocytes et les cellules épithéliales intestinales. *NOD2/CARD15* a été récemment identifié comme un gène de susceptibilité pour les désordres inflammatoires héréditaires comme la maladie de Crohn et le syndrome de Blau [118]. Le syndrome de Blau est lié à une mutation de *NOD2/CARD15*.

L'activation des TLR et des NLR induit une cascade de signalisation qui implique de nombreuses protéines, dont les protéines kinases C (PKC), qui conduisent à l'activation de NF-κB, qui induit la sécrétion de cytokines, et à la réponse immune innée.

NF-κB

NF-κB joue un rôle important dans la production de molécules inflammatoires comme TNFα et la NO-synthase NOS-2. NF-κB est présent dans le cytoplasme de toutes les cellules au repos. Il est constitué principalement d'un hétérodimère de p50, p65 (RelA) séquestré par IκB (*Inhibitor of κB*). Suite à la phosphorylation, l'ubiquitinylation et la dégradation de IκB, le dimère p50/p65 est libérée et transloquée dans le noyau où il active la transcription de gènes impliqués dans la réponse innée, l'inflammation ou la survie cellulaire [119]. Des travaux récents montrent que l'activation de NF-κB pendant les périodes précoces et tardives de l'inflammation active indépendamment l'expression de gènes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, respectivement.



L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE : UNE RÉPONSE DE TYPE TH1/TH17

L'UAE est un modèle de maladie auto-immune spécifique d'organe médiée par les lymphocytes T CD4$^+$ spécifiques de différents autoantigènes rétiniens. Les lymphocytes T activés en périphérie réagissent avec l'autoantigène présent dans l'œil et prolifèrent *in situ*. Les cytokines secrétées par les lymphocytes T attirent les macrophages dans les sites oculaires, induisent la destruction des tissus rétiniens par la libération de radicaux oxygénés, de métabolites nitrogénés, de cytokines et d'enzymes protéolytiques.

Les cellules qui participent à la physiopathologie des uvéites sont les lymphocytes T CD4$^+$ *helpers* (lymphocytes Th1, Th17) et les macrophages. Les lymphocytes Th agissent par sécrétion de cytokines, de chimiokines et par l'expression de récepteurs de chimiokines. Ces molécules sont divisées en deux types :

– les types Th1 et Th17 (considérés comme pro-inflammatoire) : cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, TNFα, IFNγ et IL-17 ; chimiokines CXCL9, CXCL10, CXCL11 et CCL5, et leurs récepteurs (CXCR3 et CCR5) ;

– le type Th2 (immunorégulateur) : cytokines IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ; chimiokines CCL8, CCL11, CCL17 et CCL1 et leurs récepteurs (CCR3, CCR4 et CCR8).

INDUCTEURS MICROBIENS DE LA RÉPONSE INNÉE ET DE LA RÉACTION AUTO-IMMUNE

Le LPS, composant majeur de la paroi des bactéries à gram négatif, joue un rôle dans la pathogénie des infections bactériennes.

Beaucoup de cellules de l'hôte, comme les cellules épithéliales, endothéliales et les cellules myéloïdes sont la première ligne de défense contre l'infection en détectant les structures microbiennes par les TLR et les NLR. La réponse innée est suivie de la réponse adaptative, caractérisée par une réponse lymphocytaire T et B spécifique du pathogène. Il existe une liaison entre les deux types de réponse.

MICROENVIRONNEMENT RÉTINIEN ET CONTRÔLE DES MACROPHAGES

Les monocytes et macrophages ont un rôle central dans l'homéostasie et les défenses de l'hôte dans l'immunité innée et adaptative [120, 121]. Les monocytes quittent la moelle osseuse et entrent dans le sang où ils sont exposés à de nombreux signaux qui modifient leur phénotype et fonction [95]. Puis, ces cellules, attirées par les cytokines, chimiokines et facteurs immunorégulateurs solubles, pénètrent les tissus où ils contribuent en tant que macrophages activés aux réponses innée et adaptative par l'expression de différentes fonctions effectrices régulées par le microenvironnement tissulaire [122]. Les macrophages résidents dans différents sites de l'organisme sont hétérogènes et s'adaptent au microenvironnement local.

Au niveau oculaire, les macrophages jouent un rôle central dans l'induction et la régulation de l'inflammation oculaire [123]. Ces cellules effectrices non spécifiques ont un rôle complexe, participant à la fois aux mécanismes de destruction tissulaire et à la résolution de l'inflammation. En effet, en entrant dans l'œil, les macrophages sont sous l'activité inhibitrice de molécules anti-inflammatoires présentes dans l'œil, comme le TGFβ, VIP et CD200, exprimés constitutivement dans les neurones rétiniens et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins [124].

BACTÉRIES ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

Les bactéries contenues dans l'adjuvant complet de Freund sont perçues comme un signal de « danger » et stimulent la génération de lymphocytes T sensibilisés contre l'autoantigène de la rétine contenu dans l'émulsion immunisante. La réponse innée contre les pathogènes bactériens induit une réponse immune inflammatoire importante accompagnée par une production massive de cytokines IFNγ et TNFα qui est dirigée efficacement contre le pathogène et contre l'antigène rétinien administré en même temps (cf. fig. 3-1). Il en résulte une réaction inflammatoire conduisant à la destruction des tissus cibles. La nécessité d'ajouter des bactéries ou leurs produits comme adjuvant pour induire l'activation des lymphocytes spécifiquement dirigés contre des autoantigènes est liée à leur capacité d'activer les TLR. Les molécules microbiennes servent de ligand pour les TLR exprimés sur les cellules présentant l'antigène, conduisant à leur activation et induisant la capacité de présentation d'antigènes aux lymphocytes T naïfs. Il s'ensuit dans ces modèles expérimentaux d'uvéites une réponse auto-immune. Les ligands de TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR9 émulsionnés en adjuvant complet de Freund ont permis d'induire une inflammation oculaire [18] (cf. fig. 3-1).

STRATÉGIES DE TRAITEMENT DES UVÉITES EN CIBLANT LES CASCADES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL

TRAITEMENT DE L'UVÉITE INDUITE PAR ENDOTOXINE ET PKCζ

De nombreux stimuli, comme le LPS et les cytokines inflammatoires, induisent un stress cellulaire qui résulte en l'activation de la forme atypique de la protéine kinase C zêta (PKCζ), isoforme qui contrôle en aval les voies de signalisation impliquant le facteur de transcription NF-κB. Nous avons montré que PKCζ régule l'inflammation oculaire et l'apoptose au cours de l'UIE [95].

Le traitement intraoculaire de l'UIE chez le rat avec l'IL-13 ou l'inhibiteur spécifique de PKCζ (PKCζi) a diminué l'expression membranaire de PKCζ par les cellules oculaires, réduit la fuite vasculaire, limité l'infiltration intraoculaire de cellules inflammatoires avec une diminution de médiateurs inflammatoires. Une diminution de l'expression nucléaire de NF-κB/p65 avec augmentation de $TGF\beta_2$ et réduction de l'expression de la caspase-3 ont été détectées dans les macrophages infiltrants, impliquant un changement de leur phénotype dans le microenvironnement oculaire. Le traitement a accéléré la résolution de l'UIE grâce à une apoptose prématurée des polynucléaires neutrophiles liée à une expression élevée de TLR4 et de caspase-3 (fig. 3-10). Ceci démontre l'importance de la modulation de l'activité de PKCζ dans le traitement de l'inflammation oculaire et pourrait représenter une nouvelle approche pour le contrôle des uvéites chroniques.

MYD88, c-REL ET UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Rôle essentiel de l'IL-1R et de la voie MyD88 dans l'induction de l'UAE

Il existe treize TLR dont la cascade de signalisation implique la protéine adaptatrice MyD88 pour induire une réponse immune. À l'aide de souris déficientes en MyD88, TLR2, TLR4 ou TLR9, il a été démontré que seules les souris déficientes en MyD88 étaient résistantes à l'UAE, ce qui suggère que TLR2, TLR4 et TLR9 ont probablement des rôles redondants dans le déclenchement du

signal de danger. Seule MyD88 est une molécule critique pour l'UAE.

En outre, l'IL-1 et l'IL-18 induisent aussi leurs signaux d'activation en utilisant MyD88 ; les souris déficientes en récepteur à l'IL-1 (IL-1R) sont résistantes à l'UAE. Ceci montre que l'IL-1R est nécessaire au déclenchement de l'UAE et suggère que l'absence de signalisation en aval de IL-1R est responsable de la résistance à l'UAE chez les souris déficientes en MyD88 [125].

Inhibition de c-Rel et réduction de l'UAE

Il a été démontré que les souris déficientes en c-Rel — autre membre, avec p50 et p65, de la famille NF-κB — sont résistantes à l'encéphalomyélite auto-immune et ne développent pas de réponse Th1 [170]. L'administration orale de STA-5326, une petite molécule dérivée d'une nouvelle triazine qui prévient la translocation nucléaire de c-Rel, a permis d'inhiber efficacement l'UAE, a réduit les niveaux sériques d'IL-12 et IL-23 (mesurés par sérologie de la sous-unité p40 commune à ces deux interleukines hétérodimériques) et l'expansion des cellules produisant l'IL-17, confirmant le rôle important de la lignée Th17 dans l'UAE [126].

Barrières hémato-oculaires et inflammation

La membrane cytoplasmique est formée d'une double couche de phospholipides dans laquelle sont encastrées des protéines qui servent de liens entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. Outre ces fonctions structurelles, les protéines transmembranaires assurent des fonctions de récepteurs et de transporteurs de molécules, par transport passif (par un canal ou par un transporteur spécifique comme les enzymes qui se lient à la molécule à transporter) ou par transport actif grâce à des protéines porteuses qui permettent à une substance de traverser la membrane contre un gradient électrochimique en utilisant de l'énergie.

La barrière hémato-tissulaire protège anatomiquement le cerveau et la rétine, tissus vulnérables qui n'ont pas la possibilité de se réparer, des lésions induites par les cellules inflammatoires infiltrantes. La fonction de barrière de la rétine se développe pendant la vie embryonnaire et est très sélective, en excluant les molécules autour de 300 kDa et l'infiltration de la rétine par la microglie six et douze mois après la naissance respectivement [127, 128].

À l'âge adulte, les barrières limitent l'entrée des cellules et des molécules venant de la circulation sanguine dans les tissus oculaires. Elles préservent l'homéostasie ionique et immunologique dans le microenvironnement oculaire. La rupture de la barrière hémato-oculaire peut survenir au cours d'un traumatisme, de l'inflammation, d'une parasynthèse, d'une maladie vasculaire. Elle conduit à un passage de protéines plasmatiques et de cellules inflammatoires dans les chambres antérieure et postérieure, responsables d'œdème et de lésions rétiniennes.

LOCALISATION DE LA BARRIÈRE HÉMATO-OCULAIRE NORMALE

Les barrières hémato-oculaires sont localisées dans le segment antérieur (barrière hémato-aqueuse) et dans le segment postérieur (barrière hémato-rétinienne).

Dans le segment antérieur, au niveau du corps ciliaire, les jonctions occlusives ou serrées sont présentes entre les cellules épithéliales non pigmentées et au niveau de l'iris ; la barrière est formée par les cellules épithéliales postérieures et les cellules endothéliales vasculaires.

Dans le segment postérieur, les jonctions serrées sont présentes entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne) et entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (barrière hémato-rétinienne externe). La barrière interne de la rétine est constituée par les cellules endothéliales vasculaires entourées de cellules périvasculaires, telles que les cellules musculaires lisses, les péricytes, les pieds des astrocytes et des cellules gliales de Müller et les cellules microgliales. Le contact entre les pieds des astrocytes et des cellules de Müller est essentiel à la formation des jonctions intercellulaires et au maintien de l'intégrité de la structure de la barrière. La barrière externe, au niveau de la couche unicellulaire de l'épithélium pigmentaire de la rétine, est maintenue par des jonctions serrées entre les cellules polarisées sur la membrane de Bruch qui sépare les vaisseaux choroïdiens fenestrés et la rétine externe. De plus, il existe une jonction adhérente au niveau de la membrane limitante externe formée par les photorécepteurs et les cellules de Müller ainsi qu'une petite jonction serrée (*tight-like junction*).

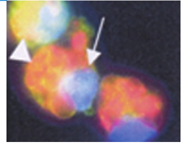
STRUCTURE ET FONCTION DES BARRIÈRES

Les jonctions serrées présentes au niveau des barrières empêchent le passage paracellulaire des molécules extracellulaires et des cellules. Les jonctions serrées sont composées de protéines, principalement les occludines et les claudines et les molécules d'adhérence jonctionnelles (JAM, *Junctional Adhesion Molecules*). Les occludines sont des protéines membranaires de 55,4 kDa qui interagissent avec d'autres protéines structurales des jonctions serrées comme les molécules ZO (*Zonula Occludens Proteins*), les protéines de jonction communicantes et les protéines kinases C. Les claudines sont des protéines transmembranaires dont la structure est identique à celle des occludines. Les protéines JAM sont des membres de la superfamille des immunoglobulines et joueraient un rôle dans la diapédèse. Les protéines ZO (ZO1, ZO2, ZO3) sont des protéines membranaires périphériques, intracytoplasmiques, des jonctions serrées. Elles mettent en relation les jonctions serrées avec les protéines du cytosquelette.

Dans la rétine normale, deux structures distinctes forment la barrière physique : les jonctions serrées (*tight junctions*) et les jonctions d'ancrage (*zonulae adherentes*). La jonction serrée est une structure péricellulaire apparaissant comme un réseau continu de brins de scellement qui encerclent complètement la partie apicale des cellules adjacentes endothéliales ou épithéliales, bloquant le passage paracellulaire des macromolécules et des cellules. Ces brins de scellement sont composés principalement de claudines et d'occludines qui sont liées via les protéines ZO aux protéines de signalisation (en particulier aux protéines kinases C, PKC) et à l'actine du cytosquelette. Les protéines JAM (JAM-A et JAM-B) sont localisées particulièrement au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine et ont un rôle de maintien de la polarité cellulaire. La jonction d'ancrage est formée principalement de cadhérines (surtout les VE-cadhérines) qui interagissent avec les caténines pour se lier au cytosquelette.

MÉCANISMES DE LA RUPTURE DES BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

La migration des leucocytes au travers de la barrière hémato-rétinienne nécessite des modifications des leucocytes et des cellules formant la barrière. Si les leucocytes et l'endothélium sont nor-



maux, ils ne traversent pas la barrière hémato-rétinienne. Mais si les leucocytes sont activés, ils peuvent induire une rupture transitoire de la barrière. La question n'est pas résolue de savoir si la rupture de la barrière est nécessaire pour que les cellules inflammatoires infiltrent les tissus ou bien si c'est l'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires qui provoque la rupture de la barrière.

LA MIGRATION DES LEUCOCYTES AU TRAVERS DE LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE

Au site d'une infection ou d'une lésion oculaire ou au cours d'une infection systémique, les macrophages et/ou les cellules gliales de Müller et les astrocytes activés produisent des cytokines et chimiokines inflammatoires et du NO qui activent les cellules endothéliales des veinules : elles expriment des sélectines et des ligands pour les intégrines et des chimiokines (fig. 3-11). La pénétration des leucocytes dans les tissus oculaires est liée à leur adhérence à l'endothélium vasculaire. L'attachement et le roulement des leucocytes à la membrane des cellules endothéliales vasculaires sont les premières étapes des phénomènes qui aboutissent à l'extravasation des leucocytes. Les sélectines induisent un faible attachement et permettent le roulement des leucocytes sanguins de même que celui des neutrophiles sur l'endothélium ; les intégrines induisent leur attachement ferme et les chimiokines augmentent l'affinité des intégrines des neutrophiles et stimulent la migration des cellules à travers l'endothélium sur le site de l'inflammation.

La figure 3-11 montre les mécanismes impliqués dans l'infiltration des leucocytes au travers de la barrière hémato-rétinienne au niveau de l'endothélium vasculaire rétinien. L'interaction leucocyte-cellules endothéliale est induite habituellement par l'expression locale de sélectines exprimées par l'endothélium activé ; elles induisent l'attachement et le roulement (« *rolling* ») des leucocytes (1). La migration des leucocytes est contrôlée par des chimiokines [129] qui induisent l'activation des leucocytes (2), conduisant à un changement conformationnel des intégrines et permettant l'adhérence stable des leucocytes (3). Les chimiokines présentées sur l'endothélium stimulent l'adhérence ferme des leucocytes en augmentant l'affinité des intégrines, puis leur étalement et l'initiation de la transmigration des leucocytes. La diapédèse au travers des cellules endothéliales et la pénétration dans le tissu rétinien se produisent (4), stimulées par des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases secrétées par les leucocytes. Des altérations des molécules de la jonction serrée qui contrôlent l'interaction entre les composants membranaires et le cytosquelette des cellules endothéliales conduisent à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (5).

Les premiers signes de rupture des barrières sont trouvés très précocement au niveau des veinules postcapillaires. L'aggravation ou la résolution de la réponse inflammatoire est influencée par les cellules infiltrantes et résidentes. Les neutrophiles du sang, les monocytes et les lymphocytes T activés utilisent les mêmes mécanismes de migration vers le site de l'infection.

EXPRESSION DES MOLÉCULES D'ADHÉRENCE ET RECRUTEMENT DES LEUCOCYTES

Les sélectines P et E sont indispensables à l'induction et au développement de l'inflammation oculaire. Ce sont des molécules d'adhérence d'expression précoce qui jouent un rôle dans le roulement des leucocytes sur l'endothélium et qui sont exprimées sur l'endothélium vasculaire de l'iris/corps ciliaire quinze minutes (P-sélectines) et sept à vingt-quatre heures (E-sélectines) après l'injection du LPS. Elles interagissent avec une affinité modérée avec des motifs glucosidiques sialylés spécifiques présents sur certaines des glycoprotéines de surface des leucocytes, telles que PSGL-1 (*P-Selectine Glycoprotein Ligand*).

La protéine ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*) est un membre de la superfamille des immunoglobulines et est exprimée au niveau de la cornée, de l'épithélium pigmentaire de la rétine, de l'endothélium vasculaire de l'iris, du corps ciliaire, de la choroïde, de la rétine et sur les cellules gliales de la rétine. ICAM-1, un des ligands pour la glycoprotéine LFA-1 (*Lymphocyte Function-associated Antigen 1*), est exprimée sur l'épithélium du corps ciliaire six heures après l'injection du LPS. LFA-1 est une glycoprotéine qui participe à l'adhérence des lymphocytes T et des cellules NK aux cellules cibles. Mac-1 (pour *Macrophage 1*) est une autre glycoprotéine, également dénommée CD11b/CD18, identique au récepteur C3 du complément (CR3), qui induit l'adhérence et la migration des monocytes/macrophages et neutrophiles. Mac-1 et LFA-1 sont exprimés sur les cellules inflammatoires infiltrantes douze heures après l'injection du LPS. Le traitement par des anticorps monoclonaux anti-Mac-1 ou anti-ICAM-1 et anti-LFA-1 a réduit significativement l'expression de l'UIE et prévient le développement de l'UAE, ce qui démontre le rôle de ces molécules dans l'inflammation oculaire.

L'expression de la protéine ELAM-1 (*Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule 1*) sur les cellules endothéliales induit l'attachement des polynucléaires neutrophiles.

CD62L (ou L-sélectine) est une molécule d'adhérence exprimée sur les leucocytes qui agit comme récepteur de « *homing* » pour l'entrée des leucocytes dans les tissus lymphoïdes secondaires via les veinules à haut endothélium. CD62L et CD44, une glycoprotéine de surface qui est le récepteur de l'acide hyaluronique, sont deux molécules d'adhérence majeures [130] : le traitement par des anticorps monoclonaux anti-CD62L ou anti-CD44 a un effet immédiat sur le nombre de leucocytes passant les barrières des vaisseaux rétiniens.

L'expression de PSGL-1 (ligand des sélectines) et LFA-1 (interagissant avec ICAM-1) est augmentée sur les cellules Th1 et Th2, mais PSGL-1 est plus exprimée sur les Th1. CD44 est plus exprimée sur les cellules Th2. Le recrutement préférentiel pour les cellules Th1 est induit par l'interaction PSGL-1/sélectines, tandis que le passage non sélectif des Th1 et Th2 à travers la barrière hémato-rétinienne est lié aux interactions CD44/CD44R et LFA-1/ICAM-1.

RÔLE DES CHIMIOKINES DANS L'EXTRAVASATION DES LEUCOCYTES AU NIVEAU DE LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE

Les chimiokines jouent un rôle clé dans l'attraction des cellules inflammatoires au site de l'infection ou de la lésion. Les récepteurs des chimiokines portés par les leucocytes leur permettent de répondre à des signaux au niveau d'un tissu normal, permettant le contrôle immunologique, ou d'un site inflammatoire. Il existe dix-huit récepteurs (couplés aux protéines G) spécifiques de chimiokines qui induisent l'activation des leucocytes. Au niveau oculaire, les chimiokines sont produites par les cellules résidentes (cellules épithéliales, endothéliales, fibroblastes, macrophages résidents et cellules dendritiques, astrocytes et cellules de Müller) [131]. Les cellules inflammatoires (macrophages et neutrophiles) infiltrent les tissus dans les temps précoces de l'inflammation et les lymphocytes T dans les stades tardifs. La production des chimiokines, dans le cas d'une réponse Th1, est induite via les TLR ou les cytokines pro-inflammatoires.

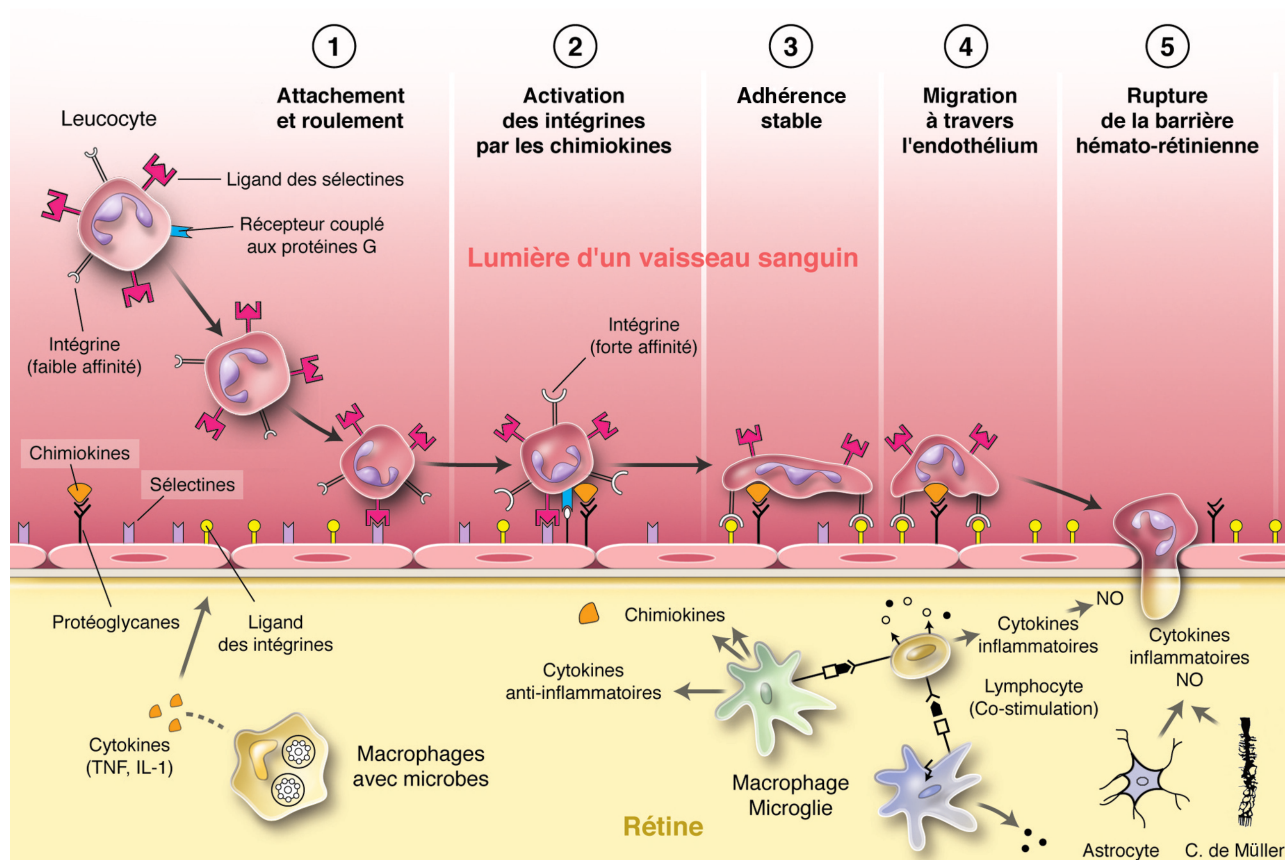


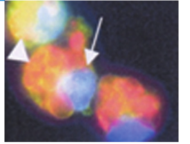
Fig. 3-11 ***Recrutement des leucocytes au niveau de l'endothélium vasculaire à travers la barrière hémato-rétinienne.*** *Les macrophages et cellules microgliales activés produisent des cytokines inflammatoires qui activent les cellules endothéliales vasculaires : celles-ci expriment alors des sélectines, des ligands pour les intégrines et des chimiokines. L'interaction initiale entre les leucocytes et l'endothélium est induite par les sélectines qui induisent l'attachement et le roulement (1). Les sélectines induisent un faible attachement, ce qui permet le roulement des leucocytes sur l'endothélium. Si les récepteurs à protéine G des leucocytes reconnaissent des chimiokines à la surface de l'endothélium, les leucocytes sont activés (2). Ceci induit un changement conformationnel des intégrines qui permet l'adhérence stable à l'endothélium (3) et la migration à travers l'endothélium vers la rétine (4). Ces phénomènes sont stimulés par des chimiokines et cytokines et induits par les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire secrétée par les leucocytes. Il s'ensuit des altérations des molécules régulatrices de la jonction serrée qui contrôlent les interactions entre les composants de la membrane et le cytosquelette des cellules endothéliales, conduisant à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (5). Les cellules résidentes (macrophages, astrocytes, cellules gliales de Müller) et les cellules inflammatoires infiltrantes influencent probablement la progression ou la résolution de la réponse inflammatoire.*

L'entrée des cellules immunes et leur activation dans les tissus sont un point capital de la réponse immune contre les pathogènes et dans la pathogénie des réactions auto-immunes. La migration des cellules immunes dans les tissus cibles dépend du gradient de chimiokines dans les sites inflammatoires. Les chimiokines sont de petits polypeptides (8 à 10 kDa), classés en quatre groupes selon leur structure : CCL, CXCL, XCL CX3CL. La migration des leucocytes induite par les chimiokines présentes sur l'endothélium vasculaire repose sur l'expression des récepteurs correspondants sur les leucocytes. Chaque population cellulaire exprime différents niveaux de récepteurs de chimiokines. Les cellules Th1 expriment surtout CXCR3 et CCR5 ; les ligands principaux correspondant à ces récepteurs sont CXCL9, CXCL10, CXCL11 et CCL5, connues comme chimiokines de type Th1. Les cellules Th2 expriment CCR3, CCR4 et CCR8 ; les ligands correspondants CCL8, CCL11, CCL17, CCL1, sont connus comme des chimiokines de type Th2. Les chimiokines Th2 attirent aussi les granulocytes. Les cellules Th17 sont associées à CCL6, CXCL2 (équivalent murin de l'IL-8), CCL7, CCL20 et CCL22.

Au cours de l'UAE, seuls les monocytes CCR2^{+} peuvent pénétrer dans les sites inflammatoires. Les chimiokines jouent un rôle important dans la pathogénie de nombreuses maladies. On peut observer une augmentation de CCL3, CCL2, CCL5, CXCL9 et CXCL10 au début de l'UAE [132].

OBSERVATION DE L'INTERACTION LEUCOCYTES-ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE *IN VIVO*

L'interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales vasculaires a été évaluée *in vivo* à différents moments après l'injection du LPS. Une vasodilatation intense et un roulement des leucocytes sur l'endothélium veineux postcapillaire de l'iris et au niveau de veines plus grosses de la rétine sont observés dès quatre heures après l'injection de l'endotoxine. Ainsi, l'interaction endothélium-leucocyte précède l'infiltration des cellules inflammatoires dans l'humeur aqueuse et le vitré. Au cours de l'UAE, la rupture des jonctions serrées est observée et le passage de leucocytes est observé au niveau des veinules où se produisent le passage et l'infiltrat tissulaire des leucocytes. La microscopie *in vivo* a permis l'analyse du trafic des leucocytes dans la cornée, l'iris et la rétine dans les modèles animaux d'inflammation et chez des patients [122] (pour revues voir : [129, 171]).



Mécanismes effecteurs et cellules intervenant dans l'induction et le développement de l'uvéite auto-immune expérimentale

PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AUX NIVEAUX SYSTÉMIQUE ET LOCAL

PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE DANS LE GANGLION DRAINANT LE SITE D'IMMUNISATION

L'immunisation par voie sous-cutanée avec l'autoantigène rétinien émulsionné en adjuvant complet de Freund induit, dans le ganglion drainant le site d'injection, la phagocytose de l'antigène et sa fragmentation en peptides par des cellules présentatrices d'antigène. Les cellules présentatrices d'antigène expriment les peptides pathogènes à leur surface en association avec les molécules de classe II du CMH et les molécules de costimulation, permettant leur reconnaissance par les récepteurs à l'antigène des lymphocytes T (TCR). Les cellules présentatrices d'antigène produisent de l'IL-1 et l'interaction des récepteurs à l'antigène et à l'IL-1 des lymphocytes T avec leurs ligands induit la sécrétion d'IL-2, qui stimule la prolifération des lymphocytes T (cf. fig. 3-1).

PRÉSENTATION INTRAOCULAIRE DE L'ANTIGÈNE : MÉCANISME D'AMPLIFICATION DE LA RÉPONSE

Cellules gliales de Müller, astrocytes et réponse immune locale

Les cellules gliales de la rétine (microglie, astrocytes, cellules de Müller), les cellules dendritiques et les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine expriment les molécules du CMH des classes I et II [133]. Ceci suggère qu'une réactivation des lymphocytes activés peut s'opérer localement en présence de ces cellules, induisant une régulation positive ou négative de la réponse [134, 135].

Il a été rapporté que les astrocytes de la rétine induisent une prolifération des lymphocytes autoréactifs et une augmentation de l'infiltration de lymphocytes T spécifiques de l'IRBP de phénotype IL-17$^+$ [133]. La prolifération de lymphocytes Th1/Th17 est amplifiée localement. Cet effet a été observé uniquement avec des astrocytes de souris susceptibles et pas de souris réfractaires, ce qui suggère que les astrocytes pourraient avoir un rôle critique dans la pathogénie des uvéites [133].

Deux autres types de cellules gliales, les cellules gliales de Müller et la microglie, peuvent induire ou inhiber l'inflammation oculaire. Considérant la production *in vitro* de TNF et NO par les cellules de Müller et de l'épithélium pigmentaire de la rétine, les cellules de rats susceptibles (Lewis, Lewis × BN) synthétisent du TNF et du NO, alors que les souches réfractaires (BN, Long Evans) n'en produisent pas [103]. Dans les souches de rats et de souris susceptibles, la microglie rétinienne Mac-1$^+$CD45$^+$ migre vers les photorécepteurs et produit du TNF et des peroxynitrites au début de l'UAE, puis se produit l'infiltration par des macrophages [13]. *In vitro*, la réponse proliférative et la production d'IL-2 des lymphocytes T induites par les cellules présentatrices d'antigène conventionnelles sont inhibées par l'ajout de cellules de Müller ; une faible trypsination ou la fixation des cellules de Müller permettent de restaurer la capacité de présentation d'antigène, ce qui suggère que l'inhibition dépend d'interactions cellule-cellule [134, 135].

Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées dans la présentation d'antigène et ont une position centrale dans la régulation de la réponse immune. Les pathogènes bactériens dirigent la fonction des cellules dendritiques en ciblant les TLR et les récepteurs de lectine C (CLR, *C-type Lectin Receptors*). Les cellules dendritiques matures ont des effets complexes sur la réponse immune. Elles peuvent être pathogènes mais aussi tolérogéniques en induisant des cellules Treg spécifiques de l'antigène. L'injection sous-cutanée à des souris immunisées par IRBP de cellules dendritiques matures stimulées *in vitro* par le LPS et produisant de l'IL-10 (CD-IL-10) et spécifiques de l'IRBP supprime l'UAE. Il y a chez ces souris une augmentation des Treg CD4$^+$CD25$^+$FoxP3$^+$ dans le ganglion drainant le site d'injection des cellules dendritiques. Des cellules dendritiques produisant de l'IL-10 mais CMH II-négatives induisent des Treg sans protection contre l'UAE. De plus, dans ces conditions, il n'y a pas d'augmentation de Treg exprimant la protéine d'adhérence CD62L (ou sélectine L). Ceci suggère qu'au niveau du ganglion drainant, les cellules dendritiques matures produisant de l'IL-10 doivent présenter en outre l'antigène sur le CMH pour induire la mobilisation des Treg par CD62L au site de sensibilisation des cellules T effectrices, résultant en la suppression de l'auto-immunité [136].

LES CELLULES EFFECTRICES DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

L'élimination incomplète des cellules effectrices spécifiques de la rétine conduit à la circulation de lymphocytes T n'ayant pas acquis la tolérance envers des antigènes rétiniens. Ces cellules peuvent être activées lors de la rencontre avec des antigènes provenant de la rétine ou des antigènes bactériens présentant une réaction croisée avec les antigènes rétiniens (mimétisme moléculaire) dans le contexte d'un signal de danger. Ceci conduit à la différenciation de lymphocytes Th1 et Th17. Les macrophages activés produisent des cytokines, chimiokines, molécules d'adhérence qui vont provoquer la rupture de la barrière hémato-oculaire et le passage intraoculaire des lymphocytes Th1/Th17, de polynucléaires neutrophiles et de macrophages dans les tissus oculaires. Une amplification de la réaction va se produire localement. Chaque type de cellule non spécifique activée a un rôle dans la pathogénie de l'UAE. Ainsi, la déplétion des macrophages et des granulocytes prévient le développement de l'UAE. Ceci suggère que les cellules de la réaction innée sont nécessaires au développement de l'inflammation. Simultanément, les antigènes rétiniens libérés depuis les lésions rétiniennes vont migrer vers la rate, induisant la génération de cellules T régulatrices (Treg) spécifiques des antigènes rétiniens. En association avec les Treg naturels libérés depuis le thymus, les Treg spécifiques vont réguler l'activation des cellules effectrices et induire le retour à la tolérance (cf. fig. 3-1).

CELLULES INTERVENANT DANS L'INDUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

MASTOCYTES

L'implication des mastocytes de l'uvée dans les stades initiaux de l'UAE a été rapportée [36] et confirmée par le fait que des drogues bloquant la dégranulation des mastocytes, en déplétant les masto-

cytes de leurs médiateurs vasoactifs (médiateurs lipidiques tels que leucotriène C4, prostaglandine D2) et des cytokines, atténuent l'UAE. Ces résultats suggèrent que la libération de médiateurs inflammatoires par les mastocytes induit des changements au niveau des cellules endothéliales vasculaires, favorisant le développement de l'inflammation et les lésions oculaires. De plus, au cours de l'UAE, une association entre la sensibilité des rats à l'UAE et le nombre de mastocytes choroïdiens a été rapportée [37]. Il a été proposé que ces médiateurs vasoactifs facilitent les réponses d'hypersensibilité retardée ; ce rôle a été confirmé au cours de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale [38].

CELLULES iNKT : RÉPONSE INNÉE ET ADAPTATIVE

Les cellules NKT invariantes (iNKT, *invariant Natural Killer T cells*) sont considérées comme une population innée de lymphocytes T. Les iNKT ont un répertoire TCR semi-invariant spécifique pour les antigènes lipidiques, présentés par la molécule CD1d du CMH de classe I. L'α-galactosylcéramide, un glycolipide synthétique dérivé d'éponges marines, est un ligand des TCR des iNKT. D'autres ligands, tels que l' α-glucuronosylcéramide et des glycosphingolipides de *Sphingomonadaceae*, ressemblent aux constituants des parois cellulaires de certaines bactéries à gram négatif. Ces cellules iNKT pourraient avoir un rôle important dans la réponse innée à certaines maladies infectieuses. D'autres travaux suggèrent un rôle régulateur et protecteur de ces cellules dans les modèles d'auto-immunité, comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, l'UAE [137] et le diabète de type 1. L'interaction des TCR invariants de ces cellules avec l' α-galactosylcéramide induit des cytokines de type Th1, comme l'IFNγ, et de type Th2, comme l'IL-4.

LYMPHOCYTES T (Th1, Th17) SPÉCIFIQUES DES ANTIGÈNES RÉTINIENS

L'UAE est une maladie T-dépendante : elle ne peut pas être induite chez des animaux déficients en cellules T. En revanche, elle peut être transférée par l'injection intraveineuse de $5 \cdot 10^5$ cellules T spécifiques d'antigènes rétiniens provenant de donneurs immunisés à des receveurs compatibles non immunisés. Au cours de l'UAE, les lymphocytes T activés pénètrent dans l'organe cible, produisent des cytokines et chimiokines qui recrutent d'autres cellules inflammatoires responsables des lésions tissulaires (cf. fig. 3-1). En fait un très petit nombre de lymphocytes T $CD4^+$ spécifiques d'antigène (produisant de l'IFNγ) est suffisant localement pour induire l'UAE (dix à quinze cellules T pathogènes activées) [138]. Ensuite, il y a amplification des mécanismes effecteurs par un recrutement des leucocytes de la circulation. De plus, des cellules non spécifiques (granulocytes, macrophages) recrutées sur le site sont également nécessaires au développement de la maladie.

Les cellules T polarisées dans le phénotype Th1 sécrètent IL-2 et IFNγ et sont responsables de la réponse d'hypersensibilité retardée et des lésions tissulaires dans les maladies auto-immunes. Les cellules polarisées Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 et IL-10 et induisent la réponse par anticorps. Les cellules Th2 ont été décrites comme régulatrices négatives de l'inflammation, bien qu'elles puissent induire la pathologie chez un hôte immunologiquement déprimé [23]. La dérégulation de la balance Th1/Th2 participe à la pathogénie des maladies auto-immunes.

Les cellules Th1 sont les cellules inductrices d'UAE par les niveaux d'IFNγ élevés dans la rétine ; l'IL-12, qui oriente les lymphocytes T effecteurs $CD4^+$ vers un profil Th1, est nécessaire à l'induction de l'UAE. Il a toutefois été montré que l'IL-12 peut diminuer l'UAE et que l'injection d'anticorps anti-IFNγ aggrave l'UAE (cf. *infra*). Ainsi, le rôle de ces cellules est ambigu.

Récemment, un nouveau phénotype de cellules T a été décrit, le phénotype Th17 qui produit la cytokine IL-17. Les Th17 sont une lignée propre, à côté des lymphocytes Th1 et Th2, et sont des effecteurs uvéitogéniques au cours de l'UAE [56, 139].

Le type Th17 implique des cytokines et chimiokines différentes de voies Th1 et Th2. Le type Th17 est associé à l'IL-17A, IL-6, TNFα, IL-17F et IL-22, ainsi qu'à des chimiokines et récepteurs de chimiokines, IL-8, CXCL8, CCR6, CCL20, CCL22, CXCL10 et CCL2 [56].

Le rôle principal de l'IL-17 est la défense immune contre les bactéries extracellulaires et les agents fongiques. L'IL-17 induit le recrutement de neutrophiles et de macrophages au site de l'inflammation et augmente l'expression de peptides antibactériens de la famille S-100 et β-défensine par les fibroblastes. Le rôle de l'IL-17 a été démontré au cours de maladies auto-immunes expérimentales induites par l'immunisation avec un autoantigène émulsionné en adjuvant complet de Freund, c'est-à-dire dans le contexte de produits bactériens (encéphalomyélite auto-immune expérimentale, arthrite induite par collagène, colite). Ainsi, le rôle de l'IL-17 dans l'auto-immunité pourrait provenir de son effet de défense anti-microbienne orienté vers une réponse aux antigènes du soi.

IL-12 et IL-23 cytokines majeures de régulation de la réponse des lymphocytes T

Deux voies importantes sont impliquées dans la pathogénie de l'UAE : les voies IL-12/Th1 et IL-23/IL-17.

Découverte en 1989, l'IL-12 est une cytokine clé impliquée dans les réponses effectrices de la réponse innée et adaptative, produite par les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages activés. Jusqu'à présent, l'IL-12 était connue pour orienter la génération de cellules Th1, stimulant la production d'IFNγ par les cellules NK et les cellules $CD8^+$. L'IL-12 était considérée comme primordiale dans l'induction de l'UAE. Cependant, dans certaines circonstances, la voie IL-12/IFNγ peut avoir un rôle inhibiteur plutôt que pathogène — impliquant alors l'IFNγ dans l'induction de NO et l'apoptose de T effecteurs [56]. Ces résultats contradictoires ont conduit à la découverte de l'IL-23.

L'IL-23 est un nouveau membre de la famille de l'IL-12. IL-23 et IL-12 sont des hétérodimères et possèdent une sous-unité identique p40. Leurs récepteurs ont un commun la sous-unité IL-12Rβ1. L'IL-23 est nécessaire à l'induction de la maladie : sa neutralisation à la phase de début de l'UAE entraîne l'inhibition de l'UAE. Son rôle est médié par un sous-type de lymphocytes différent des lymphocytes Th1 et Th2, les cellules Th17, qui induisent l'UAE en l'absence de l'IFNγ.

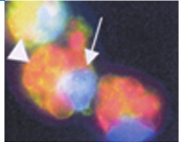
Dans un protocole de transfert, une lignée de cellules Th1 peut induire l'UAE en l'absence de l'IL-17, et des cellules dendritiques pulsées avec l'IRBP nécessitent une réponse IFNγ, une réponse IL-17 seule ne peut induire l'UAE. Enfin, la déficience génétique en IL-17 n'empêche pas la susceptibilité à développer l'UAE.

Ainsi, la réponse Th1 ou Th17 peut induire l'UAE et l'utilisation d'une voie ou une autre dépendrait du type de cellules présentant l'antigène et de l'intensité de la stimulation des TLR.

Au cours des maladies humaines, l'IL-23 a été associée à l'arthrite [56]. La présence d'IL-23 a été détectée dans les formes actives d'uvéite au cours du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et de la maladie de Behçet. Une relation de cause à effet est difficile à établir [56].

Th17 *versus* Th1 dans l'auto-immunité

Les deux lignées Th1 et Th17 induisent une pathologie oculaire légèrement différente. Les Th1 et Th17 expriment des marqueurs biologiques différents qui influencent leur migration et leur effet pathogène pendant l'inflammation oculaire [92].



Régulation de l'UAE par la voie IFNγ/STAT1/IL-27

Les lymphocytes Th commencent par produire de façon indifférenciée les deux types de cytokines (Th1, Th2), puis leurs sécrétions se polarisent vers les cytokines de type Th1 au moment de l'apparition des symptômes. Les lymphocytes Th1 spécifiques sont activés au niveau des ganglions lymphatiques qui drainent le site d'immunisation et produisent de l'IL-2, IL-12, IL-17, IFNγ, et TNFα. Pendant l'UAE, il y a un pic d'IL-2 et d'IFNγ produits par les lymphocytes Th1, qui diminue au moment de la guérison.

L'IL-2 induit l'expansion des lymphocytes Th17. Ainsi se trouve justifié le traitement des uvéites chez l'homme par des anticorps anti-IL-2R [140].

L'IFNγ, agissant par la voie de signalisation STAT1, augmente le taux d'IL-27, un membre de la famille de l'IL-12 exprimé constitutivement dans les cellules ganglionnaires et les photorécepteurs de la rétine. Aux stades tardifs, l'IL-27 induite dans les cellules rétiniennes agirait en antagonisant l'expansion des lymphocytes Th17 induite par l'IL-23, entraînant la guérison de la maladie [139].

L'activation des lymphocytes Th2 spécifiques a lieu au niveau de la rate, quand l'activité des Th1 diminue. Simultanément la production d'IL-10 augmente. On passe alors à la phase de rémission.

INTERACTION DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES AVEC LES MACROPHAGES

Les polynucléaires neutrophiles sont un composant clé de la réponse inflammatoire [95]. Ils participent au recrutement et à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. Ils augmentent ou inhibent l'expansion des lymphocytes et leur activation sur le site de l'inflammation, dans les ganglions drainants et la rate. Les neutrophiles recrutent et activent les monocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes ; les produits des monocytes, macrophages et cellules T activent les neutrophiles. Les macrophages tissulaires phagocytent les neutrophiles apoptotiques et produisent alors moins d'IL-23, ce qui stimule moins les lymphocytes T des organes lymphoïdes à produire de l'IL-17. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles ont la capacité de détruire les tissus et également de réguler indirectement la réponse inflammatoire [141].

RÔLE DES ANTICORPS DU SÉRUM ET DES COMPLEXES IMMUNS

COMPLEXES IMMUNS

Le rôle des complexes immuns dans la pathogénie des lésions oculaires observées au cours des uvéites est discuté. Ils sont détectés au cours du syndrome de Behçet et dans l'œil. D'autres travaux suggèrent que la présence de complexes immuns dans le sang de patients atteints de vasculite rétinienne améliore leur pronostic visuel [142].

C3 ET UVÉITE AUTO-IMMUNE

Des produits d'activation du complément (C3b et C4b) ont été trouvés dans l'œil de patients avec uvéite antérieure [143].

La présence et l'activation du complément jouent un rôle central dans l'uvéite antérieure auto-immune expérimentale (EAAU) [144]. Chez les animaux déplétés en complément pendant l'EAAU, une diminution de la production d'IFNγ, IL-10, IP-10, ICAM-1 et LECAM-1 est observée. Le taux de iC3b, un produit du clivage de C3, est augmenté dans l'œil au moment du pic de l'EAAU et aussi le nombre de cellules exprimant C3, suggérant une activation locale du complément. L'injection systémique d'un anti-C3 protège efficacement contre l'EAAU.

Le complément joue aussi un rôle important au cours de l'UAE : la déplétion du complément par du venin de cobra diminue la réponse inflammatoire [145]. Des souris déficientes en C3 ont une UAE de sévérité réduite [146].

ANTICORPS SÉRIQUES

Dans le sérum de rats Lewis immunisés avec un extrait de rétine, le titre des anticorps fixant le complément a été le plus élevé au début de la maladie pour décroître ensuite. Les anticorps IgE pourraient être impliqués dans la période précoce de la maladie par l'activation des mastocytes [147]. Cependant, les anticorps du sérum provenant d'animaux présentant l'UAE ne peuvent induire seuls la maladie. Lorsque la barrière hémato-rétinienne est rompue, les anticorps du sérum peuvent jouer leur rôle d'effecteur et leur association avec des lymphocytes T pathogéniques peut amplifier l'UAE [138].

MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES DESTRUCTIONS TISSULAIRES RÉTINIENNES

STRESS OXYDATIF ET INFLAMMATION OCULAIRE

Très précocement — cinq à sept jours après l'immunisation par les autoantigènes rétiniens —, la formation de radicaux oxygénés et nitrés est observée dans les mitochondries des photorécepteurs, indiquant la présence d'un stress oxydatif. Ce stress oxydatif induit la nitration des protéines mitochondriales et la peroxydation des membranes lipidiques à l'origine de la migration de la microglie vers les photorécepteurs. Ceci suggère que le stress oxydatif pourrait être un phénomène précoce qui initie les lésions rétiniennes en attirant les cellules phagocytaires sur le site des lésions [148, 149]. La réponse innée pourrait être la cause de lésions précoces, avant l'arrivée de cellules T dans la rétine.

MONOXYDE D'AZOTE (NO) ET INFLAMMATION OCULAIRE

Les stimuli inflammatoires et immunologiques induisent la production de monoxyde d'azote (NO) via l'expression de la forme inductible de la NO-synthase (iNOS). Le NO est synthétisé par divers types de cellules et résulte de la conversion de la L-arginine en L-citrulline par l'action de la NOS. Il existe une isoforme constitutive et une isoforme inductible de NOS. La forme constitutive est produite en faible quantité par les neurones et les cellules endothéliales vasculaires. La forme inductible est produite sur de plus longues périodes de temps et induit des effets cytotoxiques contre des agents tels que microbes, virus, parasites et cellules tumorales L'isoforme inductible décrite d'abord dans les macrophages murins est exprimée au niveau oculaire dans l'épithélium pigmentaire de la rétine et les cellules gliales de Müller de la rétine [150] *in vitro* et au cours des rétinites à CMV chez les patients atteints de sida [151].

Le NO apparaît comme un médiateur de l'inflammation très important (fig. 3-5 et 3-10). Les monocytes, macrophages et cellules endothéliales vasculaires sont pourvus de NO-synthase, constitutive ou induite, ce qui leur permet de produire une grande quantité de NO, dont les rôles sont multiples. Il a été montré que le NO est impliqué dans la prolifération des lymphocytes, la production du TNFα et l'activation du facteur de transcription NF-κB. Dans la physiopathologie de l'uvéite, la NO-synthase inductible semble avoir des actions ambivalentes. Elle catalyse la production de NO qui est une des molécules responsables de l'infiltration cellulaire et de la destruction de la rétine, en particulier des photorécepteurs, par formation d'un anion peroxyni-

trite [14] ; mais elle semble également indispensable à l'apoptose des lymphocytes T activés Fas+, ce qui constitue un des mécanismes permettant la guérison de l'uvéite [16].

NO et uvéite induite par endotoxine

Au cours de l'inflammation oculaire induite par le LPS dans le modèle d'UIE, une augmentation importante de l'expression des ARNm de la iNOS est détectée dans les tissus oculaires et l'injection d'un inhibiteur de la iNOS, le NG-nitro-L-arginine-méthylester (L-NAME) inhibe la production de nitrite dans les milieux oculaires et diminue l'inflammation oculaire [14]. Ceci démontre que la production de NO est importante dans la pathogénie de l'UIE. Pendant l'UIE, des taux élevés de NO sont détectés dans l'humeur aqueuse et le vitré. L'hybridation *in situ* avec des sondes ADN simple brin pour la NOS a démontré l'expression d'ARNm de NOS-2 dans les cellules épithéliales de l'iris et du corps ciliaire six heures après l'injection de LPS.

Des métabolites de l'acide arachidonique, PGE_2, LTB_4, substance P, phospholipase A2, métalloprotéinases et *Platelet Activating Factor* (PAF) sont impliqués dans l'initiation de l'UIE.

Le rôle de ces molécules dans l'UIE est confirmé par l'effet de la dexaméthasone après administration systémique, topique ou par iontophorèse [152], ou l'effet du traitement simultané avec un inhibiteur de la 5-lipoxygénase et L-NAME [153].

NO et macrophages dans l'uvéite auto-immune expérimentale

Au cours de l'UAE, les macrophages qui infiltrent les tissus rétiniens tardivement — dix à quatorze jours après l'immunisation — sont les cellules effectrices des lésions des photorécepteurs par leur production de cytokines, d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres. En effet, les radicaux NO et superoxyde se combinent en produisant le peroxynitrite, très toxique, à l'origine des lésions observées au cours de l'UAE. La nitrotyrosine est une protéine de nitration induite par les peroxynitrites et est localisée dans les photorécepteurs au cours de l'UAE.

En réponse à la sécrétion d'IFNγ par les lymphocytes T [123, 154], les macrophages infiltrants et la microglie résidente de la rétine sont activés et produisent du NO. Le rôle du NO dans la pathogénie de l'UAE est confirmé par le fait que :

– les souris déficientes en NO développent une UAE réduite [17] ;

– le traitement avec un inhibiteur de la NO-synthase (NG-nitro-L-arginine méthylester, L-NAME) diminue l'UAE [123].

L'élimination des macrophages par l'injection de liposomes contenant un toxique pour les macrophages (dichlorométhylène diphosphonate) diminue l'UIE et le TNF dans l'humeur aqueuse, ce qui suggère un rôle important des macrophages dans l'inflammation oculaire.

Régulation de la réponse immune

RÔLE DES PROTÉINES SOCS ET VOIE STAT

Les protéines *Suppressors Of Cytokine Signaling* (SOCS) modulent les voies de signalisation STAT impliquées dans les réponses cellulaires à de nombreuses cytokines. Les SOCS contrôlent ainsi de nombreuses fonctions des lymphocytes. Des souris SOCS1$^{-/-}$ développent des maladies de la peau et des yeux avec une infiltration massive de cellules inflammatoires, qui résultent de l'absence de régulation négative de l'activation de STAT6 et de l'expression de CCR7. Ces résultats suggèrent que SOCS1 régule l'expression de récepteurs de chimiokines en inhibant les voies de signalisation STAT. Ceci souligne son rôle de régulation du recrutement des cellules effectrices dans les tissus [173].

Récemment, le rôle de STAT3 a été démontré dans le développement de la voie Th17 responsable de l'uvéite. Les lymphocytes Th17 sont les cellules infiltrantes les plus abondantes dans la rétine au début de la maladie et augmentent pendant la période aiguë, alors que les Th2 augmentent pendant la période résolutive de l'UAE. Il a été montré que les souris CDA/STAT3$^{-/-}$ sont résistantes à développer l'UAE. Il existe chez ces souris une absence de différenciation des Th17, avec une augmentation des cellules T exprimant FoxP3, IL-10 et IFNγ. La voie de signalisation STAT3 pourrait être une cible intéressante pour la modulation de l'UAE [155].

CELLULES RÉGULATRICES DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

LYMPHOCYTES T RÉGULATEURS

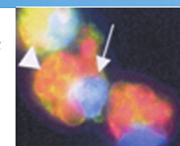
La présence d'autoantigènes dans le thymus induit des lymphocytes Treg CD4+CD25+ naturels [39]. Le niveau d'expression des autoantigènes rétiniens dans le thymus règle l'intensité de l'UAE. En effet, le mécanisme de la résistance à l'UAE est l'élimination des cellules effectrices et la génération de Treg CD4+CD25+ spécifiques de l'antigène [39] et non spécifiques [21]. Il a été proposé qu'au cours de l'UAE chez la souris induite par IRBP, les composants mycobactériens de l'adjuvant complet de Freund activeraient des Treg d'autres spécificités que l'IRBP et inhiberaient la génération de cellules T effectrices spécifiques de l'IRBP par un effet « *bystander* » [21].

Il est à noter que, cliniquement, les uvéites se développent souvent secondairement à une infection. Il en résulterait une activation périphérique suivie du passage intraoculaire et une réactivation des lymphocytes T spécifiques d'antigènes microbiens exprimés dans la rétine comme cela a été montré [22]. L'injection intraveineuse de lymphocytes T CD4+CD25+ spécifiques de l'antigène microbien a diminué l'UAE [22]. La déplétion des Treg CD25+ aggrave l'UAE [39] et l'administration de Treg spécifiques réduit l'uvéite [17]. Il est donc possible de moduler l'uvéite par des Treg CD4+CD25+ [39].

Les mécanismes à l'origine de la résolution spontanée et des récurrences de l'UAE dépendent de nombreux facteurs de régulation des lymphocytes T pathogéniques [57]. Le nombre des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ intraoculaires est augmenté pendant la résolution de l'UAE et l'addition d'IL-10 dans l'humeur aqueuse permet d'augmenter la fonction suppressive des lymphocytes CD4+CD25+ [119]. De plus, l'humeur aqueuse, qui contient de nombreuses molécules immunorégulatrices, inhibe l'activation des lymphocytes T et la sécrétion de l'IFNγ [156], et convertit les cellules T activées en cellules régulatrices produisant du TGFβ [157].

CELLULES iNKT, RÉPONSE INNÉE OU RÉGULATRICE

Les cellules NKT invariantes sont considérées comme une population innée de lymphocytes T. Ces iNKT ont un répertoire TCR semi-invariant spécifique pour les antigènes lipidiques qui sont présentés sur la molécule CD1d du CMH de classe I (cf. *supra*). Ces cellules pourraient avoir un rôle important dans la réponse innée à certaines maladies infectieuses. D'autres travaux suggèrent un rôle régulateur et protecteur dans des modèles d'auto-immunité



comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale et le diabète de type 1.

Les iNKT jouent un rôle important dans l'ACAID [158] (cf. chapitre 2). La fonction des iNKT semble corrélée à la susceptibilité à développer des réponses immunes. Cependant, l'activation pharmacologique de ces cellules par différents ligands glycolipidiques peut avoir un effet protecteur sur l'UAE ; ceci semble être en relation avec une augmentation d'IFNγ produite par les cellules iNKT et la diminution de la réponse adaptative Th1 et Th17 [137, 158].

MACROPHAGES

Les macrophages participent à l'induction et à la régulation négative des lésions au cours de l'UIE [95, 159] et de l'UAE [160] grâce à leur capacité à exprimer différents programmes fonctionnels en réponse au microenvironnement tissulaire [161]. Ils peuvent acquérir une polarisation « M1 » en réponse à des agents microbiens (LPS, mycobactéries) et des cytokines, telles que IFNγ, avec des propriétés cytotoxiques et antitumorales. En revanche, sous l'effet des glucocorticoïdes, de l'IL-4, IL-13, IL-10, ils acquièrent le phénotype « M2 », ou « *alternatively activated* », avec des fonctions immunorégulatrices et protumorales.

Les lésions oculaires sont induites par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages M1, telles que le TNFα, IL-6, IL-1β, et aussi par des radicaux libres (NO), par des médiateurs toxiques comme les peroxynitrites. Les macrophages M2 participent à la résolution de l'inflammation oculaire par la sécrétion d'IL-10 et de TGFβ [95, 160].

Une réduction de l'UAE est observée après injection intravitréenne de molécules agissant sur le phénotype des macrophages. Les macrophages ayant phagocyté des nanoparticules contenant du tamoxifène sont désactivés (réduction de la production de TNFα) ou présentent un changement de phénotype (augmentation de l'expression du TGFβ) qui réduit l'intensité de l'UAE [162]. L'injection intravitréenne de liposomes chargés en peptide vasoactif intestinal (VIP-Rh-Lip) protège contre l'UIE et l'UAE [159, 160]. Des VIP-Rh-Lip sont détectés dans les macrophages intraoculaires et dans les organes lymphoïdes. Dans les yeux traités par VIP-Rh-Lip, les macrophages expriment $TGF\beta_2$, un faible niveau d'expression du CMH de classe II et de NOS-2, et les cellules T expriment la caspase-3 activée avec préservation des photorécepteurs. Ceci suggère que l'effet thérapeutique de l'injection intravitréenne de ces molécules thérapeutiques provient de la modulation de la fonction des macrophages et de la régulation de la fonction de présentation d'antigène des macrophages et des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques.

MICROGLIE ET INFLAMMATION OCULAIRE

Il existe deux populations distinctes de cellules myéloïdes : les cellules périvasculaires et la microglie. Leur rôle en tant que cellules présentatrices d'antigène, cellules effectrices ou immunomodulatrices n'est pas clair. Contrairement au système nerveux central, dans la rétine la majorité des cellules myéloïdes est constituée de microglie. L'activation des macrophages induit leur adaptation aux signaux et les dirige vers des voies « classiques » et « alternatives » impliquant IFNγ ou IL-4/IL-13, ou des réponses réparatrices. Les macrophages répondent aux signaux innés via les TLR, ou de désactivation via le TGFβ, CD47 et le récepteur à CD200 (CD200R). Les cellules microgliales contrôlent la croissance neuronale et sont d'efficaces cellules phagocytaires. La réponse à la dégénérescence des photorécepteurs implique la migration de la microglie et son accumulation. La microglie quiescente exprime peu CD45 et les molécules de costimulation, migre peu, contribuant à une activité de régulation induite par le TGFβ sécrété par l'épithélium pigmentaire de la rétine. *In vitro*, la microglie de rat stimulée par LPS et IFNγ produit du TNFα et du NO, production qui est diminuée par l'addition de TGFβ [163]. En cas de lésion ou de stress immun, la microglie de la rétine ou du cerveau est activée, exprime CD45, les molécules de costimulation, le CMH de classe II, sécrète des cytokines, migre et phagocyte des cellules apoptotiques. La microglie pourrait avoir alors des activités régulatrices. En effet, comme pour les macrophages en général, la phagocytose de cellules apoptotiques par la microglie pourrait diminuer leur capacité à présenter l'antigène [164], limitant ainsi les altérations tissulaires dues à la réponse immune pendant la neurodégénérescence.

IL-10 ET SUPPRESSION DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Cellules dendritiques et suppression de l'UAE

Les cellules dendritiques sont des cellules régulatrices clés de la réponse immune. L'injection sous-cutanée dans la région cervicale de cellules dendritiques matures activées par LPS pulsées par le peptide 1-20 de l'IRBP et produisant de l'IL-10 (IL-10-DC) supprime l'UAE induite par le peptide 1-20 de l'IRBP injecté dans la région inguinale. Cette suppression est corrélée à la présence de cellules T régulatrices $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ dans le ganglion drainant le site d'injection des cellules dendritiques. De plus, les IL-10-DC nécessitent une présentation de l'antigène dans le contexte CMH de classe II pour induire la circulation de cellules T régulatrices jusqu'au site d'activation des cellules T effectrices, où elles suppriment la réaction auto-immune [136].

Expression intraoculaire d'IL-10 et suppression de l'UAE

Un effet suppresseur de l'UAE a été clairement montré par la production locale d'IL-10. Des expériences de thérapie génique ont été réalisées, consistant en l'injection intravitréenne à des rongeurs immunisés par un autoantigène de la rétine d'une construction d'AVV (*Adeno-Associated Virus*) modifiée pour exprimer l'IL-10 ou des cellules vivantes transfectées par cette construction [72, 106, 165, 166]. Cette expression locale forcée d'IL-10 protège les rongeurs de l'UAE et représente probablement un effet inhibiteur local sur des cellules effectrices pénétrant le microenvironnement oculaire. Ces résultats sont en accord avec le fait que l'expression basale d'IL-10 dans les yeux de cinq souches de rats est corrélée à leur résistance à l'UAE [167]. L'étude de souris transgéniques exprimant l'IL-10 dans les cellules T (de manière inductible) ou dans les macrophages (de manière constitutive) a montré que les cellules présentatrices d'antigène de souris transgéniques exprimant constitutivement l'IL-10 dans les macrophages activent moins efficacement les cellules T naïves (*priming* inhibé). L'expression constitutive de l'IL-10 diminue l'UAE en supprimant le *priming* des cellules T spécifiques de l'antigène et en inhibant le recrutement ou la fonction des leucocytes inflammatoires [168].

CONCLUSION

Les uvéites auto-immunes sont des affections graves qui menacent la vision. Bien que l'œil soit organisé pour éviter des réactions inflammatoires trop violentes, ses particularités antigéniques le rendent sensible aux réactions immunitaires et auto-immunes. La physiopathologie de ces uvéites a été bien étudiée, notamment grâce à l'existence de modèles animaux satisfaisants. Ce sont aussi ces modèles qui ont permis d'élaborer des traitements capables d'inhiber soit l'inflammation, soit les mécanismes immunitaires qui en sont la cause.

Bibliographie

[1] Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS *et al*. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 492-513.

[2] Nussenblatt RB. Bench to bedside: new approaches to the immunotherapy of uveitic disease. *Int Rev Immunol* 2002, *21* : 273-289.

[3] Yeh S, Nussenblatt RB. Fluocinolone acetonide for the treatment of uveitis: weighing the balance between local and systemic immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 1287-1289.

[4] Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R *et al*. Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb : a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, *96* : 7462-7466.

[5] Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005, *4* : 99-103.

[6] Gery I, Nussenblatt RB, Chan CC *et al*. *In* : *The molecular pathology of autoimmune diseases*. Taymor and Francis, New York, 2002 : 978-998.

[7] Caspi RR, Roberge FG, Chan CC *et al.* A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. *J Immunol* 1988, *140* : 1490-1495.

[8] Nussenblatt RB, Kuwabara T, De Monasterio FM *et al*. S-antigen uveitis in primates. A new model for human disease. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1090-1092.

[9] De Smet MD, Yamamoto JH, Mochizuki M *et al*. Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 135-142.

[10] Caspi RR, Sun B, Agarwal RK *et al*. T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis : susceptibility is a function of the cytokine response profile. *Eye* 1997, *11* : 209-212.

[11] Caspi RR. Immune mechanisms in uveitis. *Springer Semin Immunopathol* 1999, *21* : 113-124.

[12] Chan CC, Mochizuki M, Nussenblatt RB *et al*. T-lymphocyte subsets in experimental autoimmune uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1985, *35* : 103-110.

[13] Rao NA, Kimoto T, Zamir E *et al*. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2003, *44* : 22-31.

[14] Goureau O, Bellot J, Thillaye B *et al*. Increased nitric oxide production in endotoxin-induced uveitis. Reduction of uveitis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Immunol* 1995, *154* : 6518-6523.

[15] Wu GS, Zhang J, Rao NA. Peroxynitrite and oxidative damage in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1997, *38* : 1333-1339.

[16] Liversidge J, Dick A, Gordon S. Nitric oxide mediates apoptosis through formation of peroxynitrite and Fas/Fas-ligand interactions in experimental autoimmune uveitis. *Am J Pathol* 2002, *160* : 905-916.

[17] Thillaye-Goldenberg B, Goureau O, Naud M-C *et al*. Delayed onset and decreased severity of experimental autoimmune uveoretinitis in mice lacking nitric oxide synthase type 2. *J Neuroimmunol* 2000, *110* : 31-44.

[18] Fujimoto C, Shi G, Gery I. Microbial products trigger autoimmune ocular inflammation. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 193-199.

[19] Rosenbaum JT, Rosenzweig HL, Smith JR *et al*. Uveitis secondary to bacterial products. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 165-168.

[20] Wildner G, Diedrichs-Mohring M, Thurau SR. Rat models of autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 141-144.

[21] Grajewski RS, Silver PB, Agarwal RK *et al*. Endogenous IRBP can be dispensable for generation of natural CD4+CD25+ regulatory T cells that protect from IRBP-induced retinal autoimmunity. *J Exp Med* 2006, *203* : 851-856.

[22] Terrada C, Fisson S, De Kozak Y *et al*. Regulatory T cells control uveoretinitis induced by pathogenic Th1 cells reacting to a specific retinal neoantigen. *J Immunol* 2006, *176* : 7171-7179.

[23] Caspi RR. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev* 2006, *213* : 23-35.

[24] Adamus G, Chan CC. Experimental autoimmune uveitides: multiple antigens, diverse diseases. *Int Rev Immunol* 2002, *21* : 209-229.

[25] Caspi RR. Animal models of autoimmune and immune-mediated uveitis. *Drug Discovery Today* 2006 Disease Models *3*(1) : 3-9.

[26] Caspi RR, Roberge FG, McAllister CG *et al*. T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol* 1986, *136* : 928-933.

[27] Mattapallil MJ, Sahin A, Silver PB *et al*. Common genetic determinants of uveitis shared with other autoimmune disorders. *J Immunol* 2008, *180* : 6751-6759.

[28] Egwuagu CE, Charukamnoetkanok P, Gery I. Thymic expression of autoantigens correlates with resistance to autoimmune disease. *J Immunol* 1997, *159* : 3109-3112.

[29] Devoss J, Hou Y, Johannes K *et al*. Spontaneous autoimmunity prevented by thymic expression of a single self-antigen. *J Exp Med* 2006, *203* : 2727-2735.

[30] Peterson P, Org T, Rebane A. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance. *Nat Rev Immunol* 2008, *8* : 948-957.

[31] Takase H, Yu CR, Mahdi RM *et al*. Thymic expression of peripheral tissue antigens in humans: a remarkable variability among individuals. *Int Immunol* 2005, *17* : 1131-1140.

[32] Caspi RR, Silver PB, Chan CC *et al*. Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the rat is associated with an elevated Th1 response. *J Immunol* 1996, *157* : 2668-2675.

[33] Forrester JV, Liversidge J, Dua HS *et al*. Comparison of clinical and experimental uveitis. *Curr Eye Res* 1990, *9* Suppl : 75-84.

[34] Caspi RR, Grubbs BG, Chan CC *et al*. Genetic control of susceptibility to experimental autoimmune Uveoretinitis in the mouse model. Concomitant regulation by MHC and non-MHC genes. *J Immunol* 1992, *148* : 2384-2389.

[35] Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB. Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Progr Retinal Res* 1986, *5* : 75-109.

[36] De Kozak Y, Sainte-Laudy J, Benveniste J *et al*. Evidence for immediate hypersensitivity phenomena in experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 1981, *11* : 612-617.

[37] Mochizuki M, Kuwabara T, Chan CC *et al*. An association between susceptibility to experimental autoimmune uveitis and choroidal mast cell numbers. *J Immunol* 1984, *133* : 1699-1701.

[38] Linthicum DS, Munoz JJ, Blaskett A. Acute experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. I. Adjuvant action of *Bordetella pertussis* is due to vasoactive amine sensitization and increased vascular permeability of the central nervous system. *Cell Immunol* 1982, *73* : 299-310.

[39] Avichezer D, Grajewski RS, Chan CC *et al*. An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance: major role for central selection mechanisms. *J Exp Med* 2003, *198* : 1665-1676.

[40] Donoso LA, Merryman CF, Sery TW *et al*. S-antigen: characterization of a pathogenic epitope which mediates experimental autoimmune uveitis and pinealitis in Lewis rats. *Curr Eye Res* 1987, *6* : 1151-1159.

[41] Gregerson DS, Merryman CF, Obritsch WF *et al*. Identification of a potent new pathogenic site in human retinal S-antigen which induces experimental autoimmune uveoretinitis in LEW rats. *Cell Immunol* 1990, *128* : 209-219.

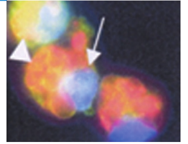
[42] Dorey C, Faure J-P. Isolement et caractérisation partielle d'un antigène rétinien responsable de l'uvéo-rétinite autoimmune expérimentale. *Ann Immunol (Paris)* 1977, *128*(1-2) : 229-232.

[43] Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 1991, *36* : 223-232.

[44] Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM *et al*. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J Immunol* 1977, *119* : 1949-1958.

[45] De Kozak Y, Sakai J, Thillaye B *et al*. S antigen-induced experimental autoimmune uveo-retinitis in rats. *Curr Eye Res* 1981, *1* : 327-337.

[46] De Kozak Y, Stiemer RH, Mirshahi M *et al*. Humoral immune response against the S-antigen/TNF alpha common epitope in rat EAU



suppressed by the monoclonal antibody S2D2. *Curr Eye Res* 1992, *11* Suppl : 119-127.

[47] Singh VK, Yamaki K, Abe T *et al*. Molecular mimicry between uveitopathogenic site of retinal S-antigen and *Escherichia coli* protein: induction of experimental autoimmune uveitis and lymphocyte cross-reaction. *Cell Immunol* 1989, *122* : 262-273.

[48] Singh VK, Kalra HK, Yamaki K *et al.* Molecular mimicry between a uveitopathogenic site of S-antigen and viral peptides. Induction of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. *J Immunol* 1990, *144* : 1282-1287.

[49] Wildner G, Diedrichs-Moehring M. Multiple autoantigen mimotopes of infectious agents induce autoimmune arthritis and uveitis in lewis rats. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005, *12* : 677-679.

[50] Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis and antigenic mimicry of environmental antigens. *Autoimmun Rev* 2004, *3* : 383-387.

[51] Szpak Y, Vieville JC, Tabary T *et al*. Spontaneous retinopathy in HLA-A29 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, *98* : 2572-2576.

[52] De Smet MD, Bitar G, Mainigi S *et al*. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, *42* : 3233-3238.

[53] Fox GM, Kuwabara T, Wiggert B *et al*. Experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP): differences between EAU induced by IRBP and by S-antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 1987, *43* : 256-264.

[54] Broekhuyse RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED. Induction of experimental autoimmune uveoretinitis and pinealitis by IRBP. Comparison to uveoretinitis induced by S-antigen and opsin. *Curr Eye Res* 1986, *5* : 231-240.

[55] Cortes LM, Mattapallil MJ, Silver PB *et al*. Repertoire analysis and new pathogenic epitopes of IRBP in C57BL/6 (H-2b) and B10.RIII (H-2r) mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 1946-1956.

[56] Caspi RR, Silver PB, Luger D *et al*. Mouse models of experimental autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 169-174.

[57] Keltner JL, Thirkill CE. Cancer-associated retinopathy vs recoverin-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 296-302.

[58] Seeliger MW, Grimm C, Ståhlberg F *et al*. New views on RPE65 deficiency: the rod system is the source of vision in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2001, *29* : 70-74.

[59] Marlhens F, Bareil C, Griffoin J-M *et al*. Mutations in *RPE65* cause Leber's congenital amaurosis. *Nature Genetics* 1997, *17* : 139-141.

[60] Ham DI, Gentleman S, Chan CC *et al*. RPE65 is highly uveitogenic in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 2258-2263.

[61] Faure J-P, De Kozak Y, Dorey C *et al*. Production of retinouveitis in guinea pigs by immunization with outer segments of heterologous retinal photoreceptor cells. *Biomedicine* 1973, *19* : 403-407.

[62] Wacker WB, Lipton MM. Experimental allergic uveitis. I. Production in the guinea pig and rabbit by immunization with retina in adjuvant. *J Immunol* 1968, *101* : 151-156.

[63] Gery I, Wiggert B, Redmond TM *et al*. Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986, *27* : 1296-1300.

[64] Pennesi G, Mattapallil MJ, Sun SH *et al*. A humanized model of experimental autoimmune uveitis in HLA class II transgenic mice. *J Clin Invest* 2003, *111* : 1171-1180.

[65] De Kozak Y, Usui M, Faure J-P. Uvéo-rétinite auto-immune expérimentale. Ultrastructure des lésions chorio-rétiniennes induites chez le cobaye par immunisation contre les articles externes de rétine bovine. *Arch Ophtalmol (Paris)* 1976, *36* : 231-248.

[66] Hirose S, Kuwabara T, Nussenblatt RB *et al*. Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Arch Ophthalmol* 1986, *104* : 1698-1702.

[67] Lehoang P, Sterkers M, Thillaye B *et al*. Primate model of uveoretinitis and vasculitis/experimental autoimmune uveoretinitis induced in cynomolgus monkeys by retinal s antigen. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 181-188.

[68] Tang J, Zhu W, Silver PB *et al*. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms : initial encounter with autoantigen defines disease phenotype. *J Immunol* 2007, *178* : 5578-5587.

[69] Copland DA, Wertheim MS, Armitage WJ *et al*. The clinical time-course of experimental autoimmune uveoretinitis using topical endoscopic fundal imaging with histologic and cellular infiltrate correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 5458-5465.

[70] Lai JC, Fukushima A, Wawrousek EF *et al*. Immunotolerance against a foreign antigen transgenically expressed in the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 2049-2057.

[71] Kerr EC, Copland DA, Dick AD *et al*. The dynamics of leukocyte infiltration in experimental autoimmune uveoretinitis. *Prog Retin Eye Res* 2008, *27* : 527-535.

[72] Caspi RR. Immunotherapy of uveitis: Is gene therapy in our future ? *In* : *Uveitis and immunological disorders.* Pleyer U, Foster CS (ed.). Springer, New York, 2007 : 193-210.

[73] Kalsow CM, Dwyer AE, Smith Aw *et al*. Pinealitis accompanying equine recurrent uveitis. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 46-48.

[74] Touitou Y, Le Hoang P, Claustrat B *et al*. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with a functional alteration of the retina in relation with uveitis. *Neurosci Lett* 1986, *70* : 170-174.

[75] Sande PH Fernandez DC, Aldana Marcos HJ *et al*. Therapeutic effect of melatonin in experimental uveitis. *Am J Pathol* 2008, *173* : 1702-1713.

[76] Broekhuyse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ *et al*. Experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU), a new form of experimental uveitis. I. Induction by a detergent-insoluble, intrinsic protein fraction of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 1991, *52* : 465-474.

[77] Bora NS, Kim MC, Kabeer NH *et al*. Experimental autoimmune anterior uveitis. Induction with melanin-associated antigen from the iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 1056-1066.

[78] Smith JR, Hart PH, Parish CR *et al*. Experimental melanin-induced uveitis in the Fischer 344 rat is inhibited by anti-CD4 monoclonal antibody, but not by mannose-6-phosphate. *Clin Exp Immunol* 1999, *115* : 64-71.

[79] Smith JR, Rosenbaum JT, Williams KA. Experimental melanin-induced uveitis: experimental model of human acute anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 136-140.

[80] Deeg CA, Hauck SM, Amann B *et al*. Equine recurrent uveitis – A spontaneous horse model of uveitis. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 151-153.

[81] Yamaki K, Ohono S. Animal models of Vogt-Koyanagi-Harada disease (sympathetic ophthalmia). *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 129-135.

[82] Xu H, Manivannan A, Crane I *et al*. Critical but divergent roles for CD62L and CD44 in directing blood monocyte trafficking in vivo during inflammation. *Blood* 2008, *112* : 1166-1174.

[83] Barnaba V, Sinigaglia F. Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease. *J Exp Med* 1997, *185* : 1529-1531.

[84] Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998, *12* : 1255-1265.

[85] Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N *et al*. Nonnecrotizing herpetic retinopathies masquerading as severe posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1737-1743.

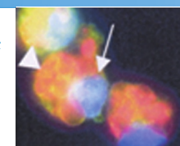
[86] Cozon GJ, Mbitikon-Kobo FM, Fatoohi F *et al*. Abnormal cellular reactivity to microbial antigens in patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 2526-2530.

[87] Pearson CM, Waksman BH, Sharp JT. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. V. Changes affecting the skin and mucous membranes. Comparison of the experimental process with human disease. *J Exp Med* 1961, *113* : 485-510.

[88] Wells A, Pararajasegaram G, Baldwin M *et al*. Uveitis and arthritis induced by systemic injection of streptococcal cell walls. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986, *27* : 921-925.

[89] Chen J, Fujino Y, Takahashi T. Experimental uveitis induced by intravitreal or intravenous lipoteichoic acid in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 368-374.

[90] Rosenzweig HL, Martin TM, Jann MM *et al*. NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 1518-1524.
[91] De Kozak Y, Naud M-C, Thillaye-Goldenberg B *et al*. Prevention of endotoxin-induced uveitis (EIU) by macrophage activation. 2006 ARVO, Fort Lauderdale, IOVS.
[92] Cox CA, Shi G, Yin H *et al*. Both Th1 and Th17 are immunopathogenic but differ in other key biological activities. *J Immunol* 2008, *180* : 7414-7422.
[93] Feltkamp TE, Ringrose JH. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998, *10* : 314-318.
[94] De Vries DD, Dekker-Saeys AJ, Gyodi E *et al*. Absence of autoantibodies to peptides shared by HLA-B27.5 and Klebsiella pneumoniae nitrogenase in serum samples from HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992, *51* : 783-789.
[95] De Kozak Y, Omri B, Smith JR *et al*. Protein kinase Czeta (PKCzeta) regulates ocular inflammation and apoptosis in endotoxin-induced uveitis (EIU) : signaling molecules involved in EIU resolution by PKCzeta inhibitor and interleukin-13. *Am J Pathol* 2007, *170* : 1241-1257.
[96] Pouvreau I, Zech JC, Thillaye-Goldenberg B *et al*. Effect of macrophage depletion by liposomes containing dichloromethylene-diphosphonate on endotoxin-induced uveitis. *J Neuroimmunol* 1998, *86* : 171-181.
[97] Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB *et al*. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 1980, *286* (5773) : 611-613.
[98] Ruiz-Moreno J M, Thillaye B, De Kozak Y. Retino-choroidal changes in endotoxin-induced uveitis in the rat. *Ophthalmic Res* 1992, *24* : 162-168.
[99] De Vos AF, Klaren VN, Kijlstra A. Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 3873-3883.
[100] De Kozak Y, Hicks D, Chatenoud L *et al*. Intraocular TNF in endotoxin- and S-antigen-induced uveitis: in vitro synthesis of TNF by retinal Müller glial and epithelial cells. *Regional Immunology* 1994, *6* : 76-80.
[101] McMenamin PG, Crewe J. Endotoxin-induced uveitis. Kinetics and phenotype of the inflammatory cell infiltrate and the response of the resident tissue macrophages and dendritic cells in the iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 1949-1959.
[102] Kogiso M, Tanouchi Y, Mimura Y *et al*. Endotoxin-induced uveitis in mice. 1. Induction of uveitis and role of T lymphocytes. *Jpn J Ophthalmol* 1992, *36* : 281-290.
[103] De Kozak Y, Naud M-C, Bellot J *et al*. Differential tumor necrosis factor expression by resident retinal cells from experimental uveitis-susceptible and -resistant rat strains. *J Neuroimmunol* 1994, *55* : 11-19.
[104] De Vos AF, Van Haren MA, Verhagen C *et al*. Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 1100-1106.
[105] Hayashi S, Guex-Crosier Y, Delvaux A *et al*. Interleukin 10 inhibits inflammatory cells infiltration in endotoxin-induced uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996, *234* : 633-636.
[106] Verwaerde C, Naud M-C, Delanoye A *et al*. Ocular transfer of retinal glial cells transduced ex vivo with adenovirus expressing viral IL-10 or CTLA4-Ig inhibits experimental autoimmune uveoretinitis. *Gene Ther* 2003, *10* : 1970-1981.
[107] Trittibach P, Barker SE, Broderick CA *et al*. Lentiviral-vector-mediated expression of murine IL-1 receptor antagonist or IL-10 reduces the severity of endotoxin-induced uveitis. *Gene Ther* 2008, *15* : 1478-1488.
[108] Lemaitre C, Thillaye-Goldenberg B, Naud M-C *et al*. The effects of intraocular injection of interleukin-13 on endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, *42* : 2022-2030.
[109] Marie O, Thillaye-Goldenberg B, Naud M-C *et al*. Inhibition of endotoxin-induced uveitis and potentiation of local TNF-alpha and interleukin-6 mRNA expression by interleukin-13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : 2275-2282.
[110] Anderson MS, Venanzi ES, Klein L *et al*. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002, *298* (5597) : 1395-1401.
[111] Ichikawa T, Taguchi O, Takahashi T *et al*. Spontaneous development of autoimmune uveoretinitis in nude mice following reconstitution with embryonic rat thymus. *Clin Exp Immunol* 1991, *86* : 112-117.
[112] Forrester JV, McMenamin PG, Holthouse I *et al*. Localization and characterization of major histocompatibility complex class II-positive cells in the posterior segment of the eye: implications for induction of autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 64-77.
[113] Streilein JW, Takeuchi M, Taylor AW. Immune privilege, T-cell tolerance, and tissue-restricted autoimmunity. *Hum Immunol* 1997, *52* : 138-143.
[114] Egan RM, Yorkey C, Black R *et al*. Peptide-specific T cell clonal expansion in vivo following immunization in the eye, an immune-privileged site. *J Immunol* 1996, *157* : 2262-2271.
[115] Gregerson DS, Torseth JW, McPherson SW *et al*. Retinal expression of a neo-self antigen, beta-galactosidase, is not tolerogenic and creates a target for autoimmune uveoretinitis. *J Immunol* 1999, *163* : 1073-1080.
[116] Lambe T, Leung JC, Ferry H *et al*. Limited peripheral T cell anergy predisposes to retinal autoimmunity. *J Immunol* 2007, *178* : 4276-4283.
[117] Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 103-108.
[118] Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M *et al*. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001, *29* : 19-20.
[119] Ke Y, Jiang G, Sun D *et al*. Ocular regulatory T cells distinguish monophasic from recurrent autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 3999-4007.
[120] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005, *5* : 953-964.
[121] Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M *et al*. Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2005, *23 :* 901-944.
[122] Stout RD, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol* 2004, *76* : 509-513.
[123] Hoey S, Grabowski PS, Ralston SH *et al*. Nitric oxide accelerates the onset and increases the severity of experimental autoimmune uveoretinitis through an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 1997, *159* : 5132-5142.
[124] Broderick C, Hoek RM, Forrester JV *et al*. Constitutive retinal CD200 expression regulates resident microglia and activation state of inflammatory cells during experimental autoimmune uveoretinitis. *Am J Pathol* 2002, *161* : 1669-1677.
[125] Su SB, Silver PB, Grajewski RS *et al*. Essential role of the MyD88 pathway, but nonessential roles of TLRs 2, 4, and 9, in the adjuvant effect promoting Th1-mediated autoimmunity. *J Immunol* 2005, *175* : 6303-6310.
[126] Keino H, Watanabe T, Sato Y *et al*. Therapeutic effect of the potent IL-12/IL-23 inhibitor STA-5326 on experimental autoimmune uveoretinitis. *Arthritis Res Ther* 2008, *10* : R122.
[127] Albini TA, Wang RC, Reiser B *et al*. Microglial stability and repopulation in the retina. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 901-903.
[128] Xu H, Chen M, Mayer EJ *et al*. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia* 2007, *55* : 1189-1198.
[129] Crane IJ, Liversidge J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin Immunopathol* 2008, *30* : 165-177.
[130] Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K *et al*. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000, *165* : 7323-7329.
[131] Girardin SE, Travassos LH, Hervé M *et al*. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. *J Biol Chem* 2003, *278* : 41702-41708.
[132] Su SB, Grajewski RS, Luger D *et al*. Altered chemokine profile associated with exacerbated autoimmune pathology under conditions



of genetic interferon-gamma deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 4616-4625.

[133] Jiang G, Ke Y, Sun D *et al*. Reactivation of uveitogenic T cells by retinal astrocytes derived from experimental autoimmune uveitis-prone B10RIII mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 282-289.

[134] Caspi RR, Roberge FG, Nussenblatt RB. Organ-resident, non-lymphoid cells suppress proliferation of autoimmune T-helper lymphocytes. *Science* 1987, *237* : 1029-1032.

[135] Caspi RR, Roberge FG. Glial cells as suppressor cells: characterization of the inhibitory function. *J Autoimmun* 1989, *2* : 709-722.

[136] Lau AW, Biester S, Cornall RJ *et al*. Lipopolysaccharide-activated IL-10-secreting dendritic cells suppress experimental autoimmune uveoretinitis by MHCII-dependent activation of CD62L-expressing regulatory T cells. *J Immunol* 2008, *180* : 3889-3899.

[137] Grajewski RS, Hansen AM, Agarwal RK *et al*. Activation of invariant NKT cells ameliorates experimental ocular autoimmunity by a mechanism involving innate IFN-gamma production and dampening of the adaptive Th1 and Th17 responses. *J Immunol* 2008, *181* : 4791-4797.

[138] Luger D, Caspi RR. New perspectives on effector mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2008, *30* : 135-143.

[139] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X *et al*. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007, *13* : 711-718.

[140] Nussenblatt RB, Thompson DJ, Li Z *et al*. Humanized anti-interleukin-2 (IL-2) receptor alpha therapy: long-term results in uveitis patients and preliminary safety and activity data for establishing parameters for subcutaneous administration. *J Autoimmun* 2003, *21* : 283-293.

[141] Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat rev Immunol* 2006, *6* : 173-182.

[142] Dumonde DC, Kasp-Grochowska E, Graham E *et al*. Anti-retinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with retinal vasculitis. *Lancet* 1982, *2* (8302) : 787-792.

[143] Mondino BJ, Glovsky MM, Chekiere L. Activated complement in inflamed aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, *25* : 871-873.

[144] Jha P, Sohn JH, Xu Q *et al*. Suppression of complement regulatory proteins (CRPs) exacerbates experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *J Immunol* 2006, *176 :* 7221-7231.

[145] Marak GE, Wacker WB, Rao NA *et al*. Effects of complement depletion on experimental allergic uveitis. *Ophthalmic Res* 1979, *11* : 97-107.

[146] Read RW, Szalai AJ, Vogt SD *et al*. Genetic deficiency of C3 as well as CNS-targeted expression of the complement inhibitor sCrry ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis. *Exp Eye Res* 2006, *82* : 389-394.

[147] De Kozak Y. Antibody response in uveitis *Eye* 1997, *11* : 194-199.

[148] Wu GS, Lee TD, Moore RE *et al*. Photoreceptor mitochondrial tyrosine nitration in experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 2271-2281.

[149] Saraswathy S, Rao NA. Photoreceptor mitochondrial oxidative stress in experimental autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res* 2008, *40*: 160-164.

[150] Goureau O, Hicks D, Courtois Y *et al*. Induction and regulation of nitric oxide synthase in retinal Müller glial cells. *J Neurochem* 1994, *63* : 310-317.

[151] Dighiero P, Reux I, Hauw JJ *et al*. Expression of inducible nitric oxide synthase in cytomegalovirus-infected glial cells of retinas from AIDS patients. *Neurosci Lett* 1994, *166* : 31-34.

[152] Behar-Cohen F-F, Savoldelli M, Parel J-M *et al*. Reduction of corneal edema in endotoxin-induced uveitis after application of L-NAME as nitric oxide synthase inhibitor in rats by iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 897-904.

[153] Bellot J-L, Palmero M, Alcoriza N *et al*. Concomitant treatment with a 5-lipoxygenase inhibitor improves the anti-inflammatory effect of the inhibition of nitric oxide synthase during the early phase of endotoxin-induced uveitis in the rabbit. *Ophthalmic Res* 1997, *29* : 227-236.

[154] Robertson MJ, Erwig LP, Liversidge J *et al*. Retinal microenvironment controls resident and infiltrating macrophage function during uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 2250-2257.

[155] Liu X, Lee YS, Yu CR *et al*. Loss of STAT3 in CD4+ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases. *J Immunol* 2008, *180* : 6070-6076.

[156] Kaiser CJ, Ksander BR, Streilein JW. Inhibition of lymphocyte proliferation by aqueous humor. *Reg Immunol* 1989, *2* : 42-49.

[157] Taylor AW, Alard P, Yee DG *et al*. Aqueous humor induces transforming growth factor-beta (TGF-beta)-producing regulatory T-cells. *Curr Eye Res* 1997, *16 :* 900-908.

[158] Nowak M, Stein-Streilein J. Invariant NKT cells and tolerance. *Int Rev Immunol* 2007, *26* : 95-119.

[159] Lajavardi L, Bochot A, Camelo S *et al*. Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of vasoactive intestinal Peptide encapsulated in liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 3230-3238.

[160] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al*. Protective effect of intravitreal injection of vasoactive intestinal peptide-loaded liposomes on experimental autoimmune uveoretinitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009, *25* : 9-21.

[161] Mantovani A, Sica A, Sozzani S *et al*. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004, *25* : 677-686.

[162] De Kozak Y, Andrieux K, Villarroya H *et al*. Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 2004, *34* : 3702-3712.

[163] De Kozak Y, Cotinet A, Goureau O *et al*. Tumor necrosis factor and nitrix oxide production bt resident eztinal glial cells from rats presenting hereditary retinal degeneration. *Ocul Immunol Inflamm* 1997, *5* : 85-94.

[164] Barker RN, Erwig LP, Hill KS *et al*. Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells *Clin Exp Immunol* 2002, *127* : 220-225.

[165] Broderick CA, Smith AJ, Balaggan KS *et al*. Local administration of an adeno-associated viral vector expressing IL-10 reduces monocyte infiltration and subsequent photoreceptor damage during experimental autoimmune uveitis. *Mol Ther* 2005, *12* : 369-373.

[166] Smith JR, Verwaerde C, Rolling F *et al*. Tetracycline-inducible viral interleukin-10 intraocular gene transfer, using adeno-associated virus in experimental autoimmune uveoretinitis. *Hum. Gene Ther* 2005, *16* : 1037-1046.

[167] Sun B, Sun SH, Chan CC *et al*. Evaluation of in vivo cytokine expression in EAU-susceptibleand resistant rats: a role for IL-10 in resistance? *Exp Eye Res* 2000, *70* : 493-502.

[168] Agarwal RK, Horai R, Viley AM *et al*. Abrogation of anti-retinal autoimmunity in IL-10 transgenic mice due to reduced T cell priming and inhibition of disease effector mechanisms. *J Immunol* 2008, *180* : 5423- 5429.

[169] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM *et al*. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995, *270* (5239) : 1189-1192.

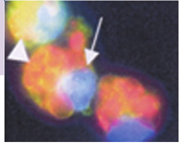
[170] Hilliard BA, Mason N, Xu L *et al*. Critical roles of c-Rel in autoimmune inflammation and helper T cell differentiation. *J Clin Invest* 2002, *110* : 843-850.

[171] Patte M, Sillaire I, Pauchard E *et al.* Barrières hémato-oculaires. Physiologie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie [21-020-D-20].

[172] Wildner G, Thurau SR. Cross-reactivity between an HLA-B27-derived peptide and a retinal autoantigen peptide: a clue to major histocompatibility complex association with autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1994, *24* : 2579-2585.

[173] Yu CR, Mahdi RM, Liu X *et al*. SOCS1 regulates CCR7 expression and migration of CD4+ T cells into peripheral tissues. *J Immunol* 2008, *181* : 1190-1198.

[174] De Kozak Y, Mirshahi M, Boucheix C *et al*. Modulation of experimental autoimmune uveoretinitis by adoptive transfer of cells from rats immunized with anti-S-antigen monoclonal antibody. *Reg Immunol* 1989, *2* : 311-320.



CHAPITRE 4

Classification des micro-organismes Principales espèces d'intérêt médical responsables d'uvéites infectieuses

F. ROZENBERG, C. POYART, J. DUPOUY-CAMET

Chaque fois que l'homme attribue un nom à des objets, il fait un classement. La taxonomie est l'ensemble des principes et théories qui permettent de classer et de valider le classement des organismes. Concernant les agents infectieux, cette classification s'est appuyée dans un premier temps sur des critères morphologiques, puis sur des critères phénotypiques. Actuellement, la classification des micro-organismes repose sur des critères génétiques (acides nucléiques, produits des gènes, etc.)[1]. Pour faciliter la compréhension de ce chapitre, sont abordés successivement les virus, les bactéries, les parasites et les champignons et ce pour chacune des sections développées.

Classification des micro-organismes

VIRUS

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires, dépendant totalement d'un hôte vivant pour leur réplication. Le génome viral, composé soit d'ADN soit d'ARN, est répliqué et dirige la synthèse des composants viraux dans une cellule hôte. Les particules virales infectieuses (virions) sont produites dans la cellule par l'assemblage *de novo* des composants nouvellement synthétisés.

Nomenclature et classification des virus

Le monde des virus est très diversifié et comprend des particules de formes, de tailles et de compositions très différentes. La nomenclature des virus ne repose pas sur un principe unifié : leur nom dérive de la maladie (virus de la rage, virus de la leucémie à cellules T) ou des symptômes (*chikungunya* signifie « courbé » ou « recroquevillé ») auxquels ils sont associés, du tissu dans lequel ils ont été initialement isolés (rhinovirus), du site géographique où ils ont été découverts (virus du Nil occidental), du nom de leur découvreur (Esptein-Barr), des initiales du patient chez lequel ils ont été mis en évidence (virus JC et virus BK), etc. En revanche, la classification des virus repose sur leurs propriétés communes ; quatre caractéristiques simples sont utilisées : nature de l'acide nucléique, symétrie de la capside, présence ou non d'une enveloppe, taille du virion. L'acide nucléique peut être un ADN double ou simple brin, un ARN double brin, ou un ARN simple brin de polarité positive (directement traduit en protéines) ou négative (qui nécessite la synthèse d'un ARN complémentaire de polarité positive pour être traduit). La capside peut avoir une symétrie cubique ou hélicoïdale. Le virus peut être nu ou enveloppé d'une membrane lipidique dérivée des membranes cellulaires. Enfin, la taille du virion varie entre 30 nm et 450 nm de diamètre. Cette classification définit vingt-trois familles de virus infectant l'homme. Bien que l'on sache peu de chose sur l'ordre d'apparition des virus, on observe que les similitudes morphologiques observées entre différentes familles virales découlent de similitudes dans l'organisation de leurs génomes viraux. Actuellement, la classification des virus nouvellement découverts repose essentiellement sur l'analyse de leurs séquences génomiques.

BACTÉRIES

Sur la base de différents critères, les bactériologistes ont pu séparer les organismes procaryotes (*Procaryota*), qui regroupent les organismes unicellulaires ne présentant pas de noyau individualisé, en deux domaines distincts : d'un côté les *Archaebacteria* et de l'autre les *Eubacteria*, où sont classées la majorité des bactéries pathogènes

d'intérêt médical. Les Eucaryotes (*Eucarya* ou *Eukariota*) regroupent quant à eux l'ensemble des organismes unicellulaires ou multicellulaires à noyau individualisé — c'est dans ce super-règne que se trouvent les champignons et les parasites.

Le règne est le premier niveau de classification. Viennent ensuite le domaine (*Bacteria*), le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce. Cette dernière constitue l'unité de classification. Toutefois, il est souvent nécessaire de subdiviser une espèce en différentes sous-espèces (*subspecies*).

Nomenclature et classifications des bactéries

L'espèce, unité fondamentale de la classification, regroupe les organismes qui possèdent de nombreux caractères communs. Cependant, à l'intérieur d'une même espèce, il est possible de distinguer des souches et des clones. Une souche est la sous-division d'une espèce. Un clone est une population descendant d'une même souche. Lorsque deux souches présentent plus de 96 % d'homologie entre leurs ADN, elles appartiennent à la même espèce. De même, lorsque les séquences des gènes codant les ARN ribosomiques 16S de deux souches présentent moins de 97 % d'homologie, elles sont considérées comme appartenant à des espèces distinctes. Les noms attribués aux bactéries n'ont pas de sens taxonomique. Ils donnent cependant une identité à une souche bactérienne isolée d'un produit pathologique sans aucune ambiguïté. Pour les bactéries d'intérêt médical, le pouvoir pathogène reste l'un des critères de classification, supplantant parfois les critères génétiques. Ainsi, par exemple, les *Shigella* spp. et les souches de *Escherichia coli* appartiennent à la même espèce mais portent des noms différents ; de même, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium tuberculosis* sont des variants d'une seule espèce et devraient être appelés *Mycobacterium tuberculosis*. En raison de l'importance médicale de ces bactéries, leur nomenclature est maintenue. Toutes les espèces sont classées dans des genres qui représentent le rang hiérarchique le plus important. Les genres bactériens rassemblent des espèces génétiquement et phénotypiquement apparentées. Bien que variable en fonction des différents taxonomistes, la définition du genre pourrait avoir pour consensus : « groupe de souches présentant entre 30 % et 60 % d'homologie ADN-ADN ou 90 % à 94 % d'homologie des séquences des ADNr 16S »[2]. Malgré le caractère indiscutable des critères génétiques, les critères phénotypiques restent en bactériologie médicale très utiles, ayant avant tout une utilité pratique dont la finalité est de permettre au bactériologiste une identification rapide.

Des méthodes de microbiologie classique développées au XIXe siècle, comme la coloration de Gram, aux approches moléculaires récentes fondées sur l'analyse des acides nucléiques, les microbiologistes ont développé de très nombreuses méthodes d'identification et de typage des bactéries, mettant à profit leur diversité[3]. En pratique, en bactériologie médicale de routine, l'identification des bactéries repose avant tout sur des caractères phénotypiques. La coloration de Gram, la morphologie, la mobilité, la capacité à sporuler, la température de croissance, les besoins nutritionnels, le mode respiratoire, l'utilisation des différentes sources de carbone ou d'azote, la proportion en bases G/C (G + C %) du génome.

Ces méthodes peuvent être remplacées par une analyse moléculaire, soit en utilisant des tests immunologiques, soit sur la base de séquences d'ADN, par exemple après amplification par PCR, soit encore sur la base des profils protéiques. Ces méthodes présentent l'avantage de pouvoir être réalisées directement à partir d'un échantillon biologique. Le gène codant l'ARN ribosomique 16S est un des marqueurs d'espèce les plus utilisés : il est en effet possible de définir des amorces universelles pour son amplification et la comparaison de sa séquence avec des banques de données de référence permet de déterminer l'espèce[2].

De la même manière, après l'identification de l'espèce, les premières méthodes de typage bactérien étaient phénotypiques, par comparaison des antigènes de surface (sérotypie) ou analyse de la sensibilité à des bactériophages (lysotypie). Durant ces vingt dernières années, de nombreuses méthodes de typage moléculaire ont été développées[4]. La valeur de ces méthodes dépend de leur pouvoir de discrimination entre les isolats, de leur facilité et rapidité d'utilisation et de la reproductibilité des résultats entre différents laboratoires. Les méthodes considérées aujourd'hui comme les plus fiables sont l'analyse des fragments de restriction de l'ADN chromosomique après migration en champ pulsé (pulsotype) et le *Multilocus Sequence Typing* (MLST), c'est-à-dire l'analyse comparative des séquences nucléotidiques de quelques gènes dits « de ménage » (*housekeeping genes*, bien conservés au sein d'une espèce mais dont le polymorphisme permet de typer des isolats).

PARASITES

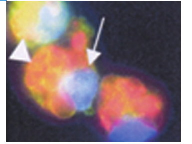
Les parasites sont des agents infectieux appartenant au super-règne des Eukaryotes. La classification des parasites s'est complexifiée dans la taxonomie moderne. Classiquement, il était facile de différencier les parasites végétaux (règne des champignons) des parasites du règne animal (avec les sous-règnes protozoaires et métazoaires). Chaque règne se subdivisait en embranchements, classes, ordres, familles, genre et espèces. Cette classification simple, fondée sur des caractéristiques phénotypiques est parfois obsolète. De fait, l'utilisation de l'outil moléculaire a permis de réaliser des classifications phylogénétiques du vivant parfois difficilement superposables avec les anciennes classifications. Le règne ou le sous-règne des protozoaires est très discuté actuellement. Dans ce règne étaient attachés les embranchements des amibes et des *Apicomplexa* (*Plasmodium*, *Toxoplasma*…). Ces embranchements sont maintenant directement rattachés au super-règne des Eukaryotes. Les métazoaires comportent plusieurs embranchements dans lesquels on retrouve des genres et des espèces parasites : embranchement des vers plats (*Taenia*, douves et schistosomes) et embranchement des vers ronds ou nématodes (*Toxocara*, *Onchocerca*…). Les champignons parasites se répartissent entre l'embranchement des ascomycètes (*Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Fusarium*…) et celui des basidiomycètes (*Cryptococcus*…). Les microsporidies sont maintenant un embranchement particulier des champignons.

Principaux micro-organismes responsables d'uvéites

VIRUS

HERPESVIRUS

Les herpesvirus, ou virus de la famille des *Herpesviridae*, sont les pathogènes de loin le plus souvent identifiés dans les uvéites et rétinites infectieuses des sujets immunocompétents ou immunodéprimés des pays industrialisés. Il s'agit de virus dont le génome est constitué d'ADN, contenu dans une capside à symétrie icosaédrique, elle-même enveloppée d'une membrane lipidique (fig. 4-1). Les herpesvirus partagent la capacité remarquable à persister sous



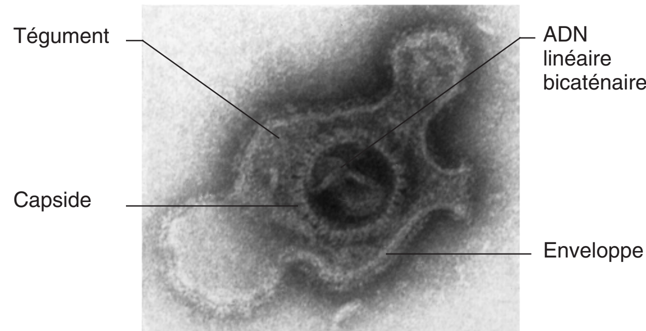


Fig. 4-1 **Herpesviridae** ***: morphologie, structure.***

un état silencieux ou latent dans l'organisme, après la primo-infection, dans des sites et des cellules propres à chaque virus. Au cours de la latence, seul le génome viral persiste dans certaines cellules spécifiques, sans expression virale (production de protéine virale limitée ou nulle, aucune production de virions infectieux). Cette latence a une durée variable et est entrecoupée d'épisodes de réactivation, souvent brefs, définis par une reprise de la réplication virale et une excrétion de virions à des sites spécifiques à chaque virus (fig. 4-2 et 4-3).

La famille des *Herpesviridae* est divisée en trois sous-familles, en raison des propriétés biologiques (nature des cellules cibles, durée du cycle de réplication et siège de latence) et phylogénétiques de ses membres : *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* et *Gammaherpesvirinae*. Les virus herpes simplex de type 1 (HSV-1), de type 2 (HSV-2) et le virus de la varicelle et du zona (VZV) sont les trois *alphaherpesvirinae* humains, caractérisés par un tropisme pour les cellules épithéliales, un cycle de réplication rapide et une latence dans les neurones des ganglions sensitifs. Le cytomégalovirus (CMV) appartient à la sous-famille des *Betaherpesvirinae*, caractérisés par un cycle lent et une latence dans certaines cellules sanguines, les glandes sécrétoires et le rein. HSV-1, HSV-2, VZV et CMV représentent les causes majeures des uvéites infectieuses dans les pays industrialisés. Des rétinites nécrosantes ont été associées à HSV-1, HSV-2 et VZV chez des sujets immunodéprimés ou sans

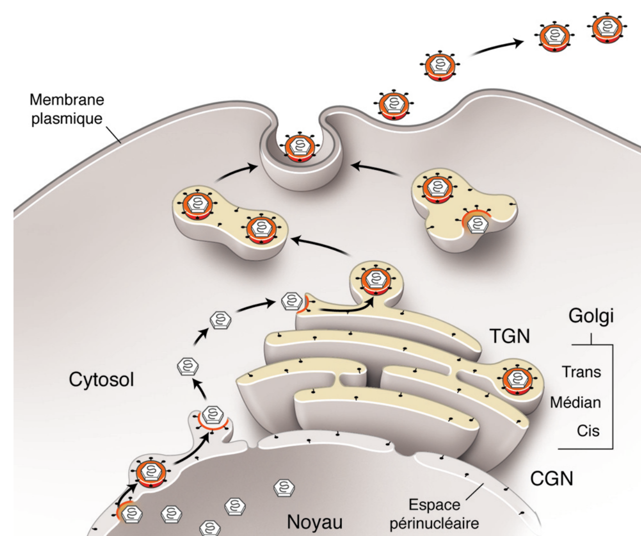


Fig. 4-2 ***Assemblage et enveloppement.***

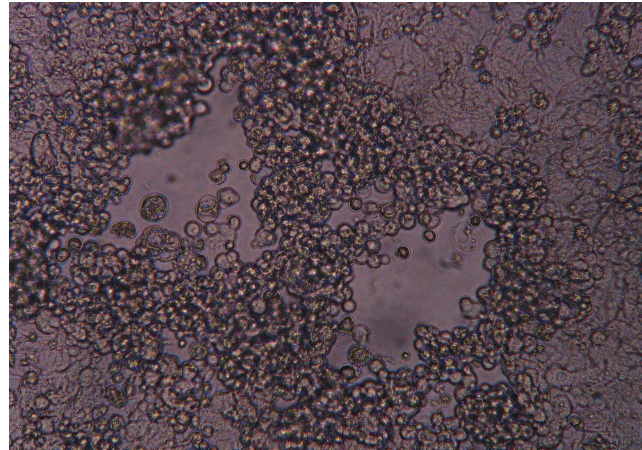


Fig. 4-3 ***Effet cytopathique de HSV en culture cellulaire. Cellules arrondies, ballonisées, décollement en foyers arrondis.***

facteur d'immunodépression identifié, tandis que les rétinites à CMV se voient de manière quasiment exclusive chez des patients immunodéprimés, le plus souvent infectés par le VIH (fig. 4-4). Des uvéites antérieures ont été associées à chacun de ces virus chez des patients immunocompétents [5].

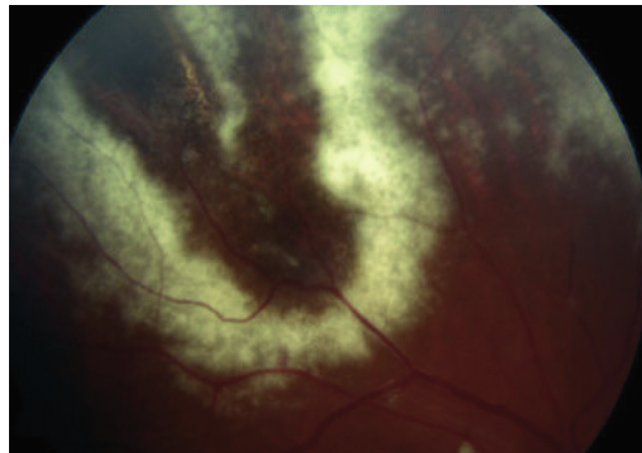


Fig. 4-4 ***Rétinite à CMV chez un patient immunodéprimé.***

VIRUS DE LA RUBÉOLE

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* : c'est un virus enveloppé d'environ 60 nm à 70 nm de diamètre, dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive, contenu dans une capside à symétrie icosaédrique. Cette famille regroupe le genre *Alphavirus*, qui comprend des virus responsables de fièvres articulaires (chikungunya) et d'infections neuroméningées (virus des encéphalites équines des États-Unis), et le genre *Rubivirus* dont le seul représentant est le virus de la rubéole. L'homme est le seul hôte du virus de la rubéole, dont il existe un seul sérotype et sept génotypes. Le virus est responsable d'infections éruptives fébriles et d'une fœtopathie caractérisée par des lésions oculaires. *In vitro*, le virus peut établir une infection chronique sans détruire les cellules et, *in vivo*, l'excrétion est prolongée plusieurs mois chez les enfants ayant une infection congénitale. Le virus de la rubéole a été impliqué dans des uvéites [6].

Virus humain de la leucémie à cellules T

Isolé à la fin des années soixante-dix chez un patient porteur d'une leucémie à cellules T, le virus HTLV-1 (*Human T-cell Leukemia Virus type 1*) appartient à la famille des *Retroviridae*, virus à génome ARN qui ont la particularité, dans les cellules infectées, de transcrire leur génome en ADN pour s'intégrer dans le génome hôte. Cet ADN, dénommé ADN proviral, sert ensuite de matrice pour la synthèse d'ARN viraux et de protéines virales dont l'assemblage donne naissance aux virions. Les rétrovirus ont été initialement classés en fonction de leur morphologie et, plus récemment, de la structure de leur génome. L'HTLV-1 est un rétrovirus de type C, classé dans le genre des *Deltaretrovirus*, dont le génome est dit complexe, car il code comme tous les rétrovirus des protéines de structure (capside et enveloppe) et une ADN polymérase ARN-dépendante, mais aussi des gènes régulateurs qui contrôlent la synthèse de l'ARN viral. Le virion, d'une taille d'environ 100 nm de diamètre, est composé d'une enveloppe lipidique autour d'une capside icosaédrique qui protège l'ARN viral, la protéase, la transcriptase inverse et l'intégrase, qui forment avec la nucléocapside le complexe ribonucléoprotéique.

Le virus HTLV-1, transmis par voie sexuelle, sanguine, et par le lait maternel, est responsable de leucémies à cellules T qui surviennent des décennies après l'infection, chez 1 % à 5 % des sujets infectés, et d'une myélopathie chronique plus rare (0,4 % à 4 % des sujets infectés). Il est également associé à des uvéites dont le mécanisme supposé est inflammatoire [7].

Virus de la chorioméningite lymphocytaire

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) a été le premier virus découvert de la famille des *Arenaviridae*. Ces virus causent des infections chroniques des rongeurs, qui excrètent le virus de façon prolongée et infectent accidentellement l'homme s'il inhale par aérosol les excrétats contaminés. Ce sont des virus enveloppés à capside hélicoïdale, dont le génome, un ARN bisegmenté, a une organisation ambisens unique. Les manifestations les plus fréquentes chez l'homme, outre un syndrome grippal, sont des méningites bénignes. De nombreux cas de transmission maternofœtale ont été décrits : l'atteinte oculaire de l'infection congénitale est liée à une réponse immunopathologique [8].

Bactéries

Bactéries à gram positif

Staphylococcus aureus et staphylocoques à coagulase négative

Les staphylocoques sont des cocci à gram positif classiquement disposés en amas. Actuellement, on distingue quarante-quatre espèces. L'espèce *Staphylococcus aureus* (plus communément appelé staphylocoque doré) se distingue généralement des autres staphylocoques appelés staphylocoques à coagulase négative (SCN) par la présence d'une coagulase. Les staphylocoques à coagulase négative, principalement *Staphylococcus epidermidis*, sont des commensaux de la flore cutanée ; leur imputabilité dans l'étiologie d'une uvéite infectieuse devra s'affranchir des parfaites conditions d'asepsie du prélèvement.

Streptococcus et *Enterococcus*

Les *Streptococcaceae* regroupent les cocci à gram positif non sporulés, immobiles, anaérobies facultatifs, formant souvent des chaînettes. Ces bactéries sont identifiées selon :

– leur capacité hémolytique *in vitro* (hémolyse de type α ou β, ou non hémolytiques) ;

– leur diversité sur un antigène de paroi, analysée par la classification de Lancefield (les groupes A, B et C contiennent un grand nombre d'espèces pathogènes pour l'homme ou l'animal, tandis que les streptocoques des groupes D sont presque tous commensaux).

On distingue deux genres principaux : *Streptococcus* et *Enterococcus*. *Enterococcus* est très généralement commensal. Les espèces du genre *Streptococcus* peuvent être aussi bien commensales (sphère ORL, voies génitales ou appareil digestif principalement), opportunistes ou pathogènes. Là encore, l'imputabilité à un *Streptococcus viridans* de l'étiologie d'une uvéite doit être envisagée après avoir éliminé la possibilité d'une contamination par la flore endogène (fig. 4-5).

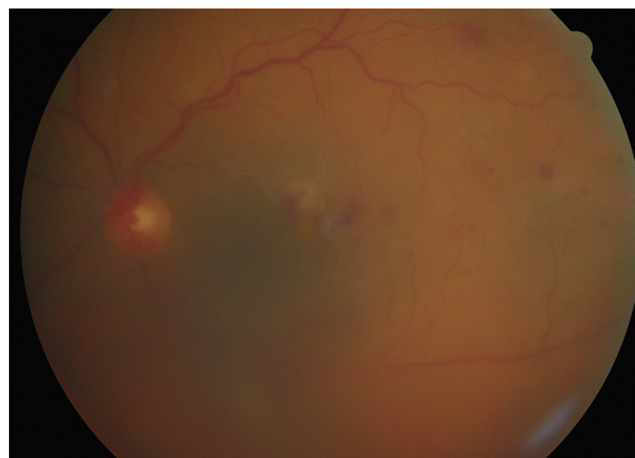


Fig. 4-5 ***Endophtalmie endogène à streptocoques.***

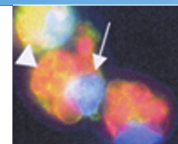
Bacillus cereus et *Bacillus licheniformis*

Ce sont des bacilles à gram positif, ubiquitaires car leurs spores leur confèrent une grande résistance. On en trouve dans les sols, qui constituent le principal réservoir, dans l'eau de mer, dans l'eau douce et sur les plantes. On en trouve également dans les aliments et même dans les produits « stérilisés » alimentaires ou médicamenteux à cause de la thermorésistance des spores. *Bacillus cereus* occasionne des intoxications alimentaires mais aussi, et surtout, chez les sujets fragiles, des septicémies, méningites, infections respiratoires et myonécroses.

Bactéries à gram négatif

Bartonella

Ce sont de petits bacilles à gram négatif, souvent incurvés. Onze espèces sont actuellement répertoriées dans le genre *Bartonella*, dont quatre sont reconnues responsables d'infections chez l'homme. *B. bacilliformis* est responsable de la maladie de Carrion, ou fièvre d'Oroya (anémie hémolytique infectieuse, souvent mortelle), et d'une forme cutanée moins sévère, la verruga peruana. Ces affections sévissent surtout au Pérou et en Colombie. Un phlébotome est l'agent vecteur de la bactérie. *B. quintana* est responsable de la fièvre des tranchées qui a gagné quelques batailles durant la Première Guerre mondiale. *B. henselae* est la cause chez le sidéen ou l'immunodéprimé de l'angiomatose bacillaire, qui donne lieu à des lésions papuleuses cutanées ou muqueuses hypertrophiques différentes des lésions du syndrome de Kaposi. La même bactérie est reconnue responsable, toujours chez les sidéens, de la péliose hépatique qui est une affection générale



sévère. Chez les sujets immunocompétents, *B. henselae* est l'agent actuellement reconnu de la maladie des griffes du chat (fig. 4-6). La culture de l'agent infectieux est possible mais difficile et lente (quinze jours) et n'est positive qu'au début de l'infection avant le stade de suppuration. On peut également avoir recours à des techniques d'amplification génique (PCR).

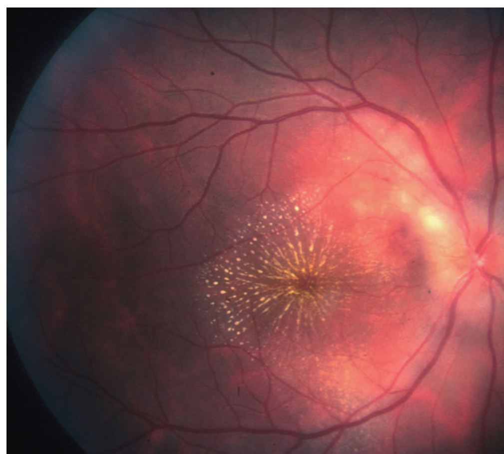


Fig. 4-6 ***Neurorétinite stellaire au cours d'une maladie des griffes du chat.***

Brucella

Ce sont des coccobacilles à gram négatif, non capsulés, immobiles et non sporulés, poussant pauvrement et lentement sur les milieux habituels. Le diagnostic de genre est aisé, mais celui en espèces et biotypes est beaucoup plus difficile : il est réservé à des laboratoires spécialisés comme le Centre national de référence et a un intérêt épidémiologique.

Neisseria

Le genre *Neisseria* comprend deux espèces qui ne sont pathogènes que chez l'homme : *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis*. Ce sont des diplocoques à gram négatif, accolés par une face aplatie donnant aux éléments bactériens l'aspect de « grains de café ». Pour *N. meningitidis*, les polyosides capsulaires déterminent douze sérogroupes : A, B, C, X, Y, Z, 29^{E}, W135, H, I, K et L. Quatre-vingt-dix pour cent des infections sont dues aux trois premiers groupes A, B et C. En Europe et en France en particulier, le groupe B est le plus fréquemment rencontré. Ces bactéries, sensibles à la température et la dessiccation, poussent facilement sur des milieux enrichis.

Entérobactéries

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend de nombreux genres bactériens répondant à la définition suivante : bacilles à gram négatif, aéroanaérobies, mobiles ou immobiles, facilement cultivables, fermentant le glucose, réduisant les nitrates en nitrites, dépourvus d'oxydase. La famille comprend cent trente espèces actuellement répertoriées. Les espèces le plus communément isolées en bactériologie médicale appartiennent aux genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.

SPIROCHÈTES

Lepstospira

Les leptospires sont des bactéries hélicoïdales flexibles et fines, formées de dix-huit à trente tours de spires. Leurs extrémités sont souvent en forme de crochet. Le genre *Leptospira* contient deux espèces : *Leptospira biflexa*, saprophyte aquicole non pathogène, et *Leptospira interrogans*, divisé en vingt sérogroupes contenant au total cent quatre-vingts sérovars. L'observation microscopique des leptospires dans le sang et le liquide cérébrospinal au début de la maladie ou plus tard dans les urines est possible mais difficile. La culture est plus sensible, mais nécessite des milieux spéciaux. Des techniques de biologie moléculaire par PCR ont été développées. Le sérodiagnostic reste la meilleure méthode de diagnostic des leptospiroses.

Treponema pallidum

Agent de la syphilis, *T. pallidum* est une bactérie mobile, de forme hélicoïdale. *T. pallidum* est un germe très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur et qui est strictement adapté à l'homme. Il n'a jamais pu être cultivé *in vitro*. Des techniques de biologie moléculaire par PCR ont été développées et sont réalisées dans des laboratoires de référence.

Borrelia

Les *Borrelia* sont des bactéries spiralées. Elles sont mobiles et colorables par la méthode de Giemsa. Les caractères morphologiques, antigéniques et bactériologiques ne suffisent pas pour distinguer les différentes espèces du genre *Borrelia* ; aussi la classification est-elle fondée sur l'agent vecteur car il existe une relation étroite entre une espèce d'arthropode et la souche de *Borrelia* qu'elle transmet. *Borrelia recurrentis* est transmise par les poux ; *Borrelia hispanica*, *B. persica*, *B. duttoni* et *B. burgdorferi* sont transmises par des tiques, la dernière étant l'agent de la maladie de Lyme.

PARASITES ET CHAMPIGNONS

Les pathogènes les plus fréquemment impliqués dans des uvéites « endogènes » sont *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Taenia solium* et d'autres vers parasites plus rares. Les champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*...) peuvent aussi être responsables d'uvéites endogènes à l'occasion d'atteintes viscérales chez des immunodéprimés.

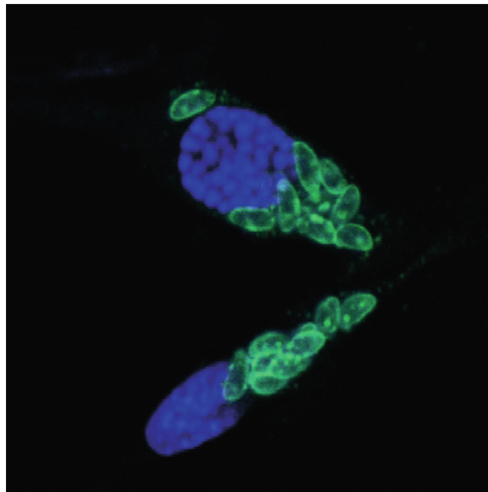
Les endophtalmies après traumatisme du globe oculaire (accidentel ou chirurgical) ou port de lentilles de contact sont provoquées par *Acanthamoeba* et des champignons pathogènes, tels que les *Fusarium*, *Candida*, *Aspergillus*.

PROTOZOAIRES

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii est l'agent principal des uvéites parasitaires. Il s'agit d'un parasite intracellulaire faisant intervenir le chat et les félidés comme hôte définitif (fig. 4-7). L'homme se contamine par ingestion d'eau ou de crudités souillées par des déjections de chat ou par consommation de viande crue ou mal cuite (principalement de mouton) contenant des kystes (sacs remplis de formes infectantes) de toxoplasme. Un autre mode de contamination est le mode congénital et, si le programme national de surveillance de la toxoplasmose congénitale a quasiment fait disparaître les formes graves cérébrales, il persiste néanmoins de fréquentes atteintes oculaires. Différents génotypes de toxoplasme ont été identifiés : le génotype II est responsable de la majorité des infections congénitales en France ; des génotypes particuliers (génotypes I ou génotypes recombinants) observés en Amérique latine ou en Afrique semblent fréquemment associés à des formes oculaires. La PCR et l'étude sérologique comparative du sérum et de l'humeur aqueuse sont les tests diagnostiques les plus utiles [9].





a | b

Fig. 4-7 ***Toxoplasma gondii.*** **a.** *Rosettes de toxoplasme en division dans le cytoplasme de fibroblastes en culture.* **b.** *Toxoplasmes en culture marqués par un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de surface p30. (Clichés M.-P. Roisin.)*

EXAMENS MICROBIOLOGIQUES UTILES AU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES UVÉITES INFECTIEUSES

Le bilan nécessaire pour faire le diagnostic d'une uvéite d'origine infectieuse comporte la pratique de tests indirects (sérologies) sur du sérum et de l'humeur aqueuse et la pratique de recherches directes (colorations, anticorps monoclonaux fluorescents, cultures, biologie moléculaire) sur des prélèvements endoglobulaires, dont l'indication sera posée par l'ophtalmologiste. Différents types de prélèvements peuvent être réalisés : grattage cornéen, ponction de la chambre antérieure de l'œil, aspiration du vitré. Un facteur limitant est le faible volume du prélèvement endoculaire, qui réduit le nombre d'investigations possibles [10, 11].

Examen direct du produit pathologique

Si le volume de prélèvement est suffisant, un examen microscopique après coloration de Gram est réalisé ; il pourra révéler la présence des bactéries à gram positif ou négatif, cocci ou bacilles, des levures ou des filaments mycéliens, des kystes d'*Acanthamoeba*. En général, le petit volume ne permet pas sa réalisation et on privilégie la mise en culture et la réalisation de tests diagnostiques directs fondés sur l'amplification génomique par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Des milieux de culture spécifiques seront réalisés en fonction de l'orientation diagnostique, par exemple pour la recherche de mycobactéries, de champignons ou d'amibes libres. Trois types d'analyses fondées sur la PCR pourront êtres réalisés en routine. Il s'agit de la détection de toute bactérie par amplification du gène codant l'ARNr 16S, de la détection de tout champignon microscopique par amplification du gène codant l'ARNr 18S ou bien, plus simplement, par l'utilisation de cibles spécifiques pour détecter des virus, le toxoplasme ou des amibes libres. Il est également possible de réaliser une immunohistochimie pour détecter certains pathogènes comme *Bartonella henselae* et *Tropheryma whipplei*, la bactérie responsable de la maladie de Whipple.

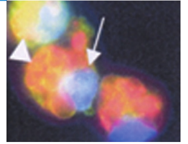
Concernant les virus, l'isolement à partir de l'humeur aqueuse ou du vitré est impossible, pour des raisons méconnues — volume d'échantillon insuffisant, faible charge virale, virus intracellulaire, pouvoir infectieux réduit ? La recherche d'antigènes viraux dans ces fluides biologiques n'a pas été développée. Les techniques de PCR sont donc les seules à privilégier. L'humeur aqueuse et le vitré n'hébergent aucun des *Herpesviridae* sous leur forme latente. La présence du génome de l'un de ces virus dans l'humeur aqueuse ou le vitré est donc toujours secondaire à une réplication virale, témoignant d'une infection active productive survenue de façon récente. La spécificité des tests est donc excellente. La simple présence d'ADN viral ne donne en revanche aucune indication sur le pouvoir infectieux du virus : c'est une notion à prendre en compte au cours du suivi évolutif des patients sous traitement. La quantification de la charge virale intraoculaire permet de suivre l'efficacité du traitement antiviral. Le délai moyen de disparition de l'ADN viral des liquides intraoculaires sous l'effet des traitements antiviraux n'est pas établi, mais les données disponibles montrent une persistance de plusieurs semaines au décours d'une nécrose rétinienne à VZV ou HSV [12].

Une résistance clinique au traitement antiviral peut théoriquement découler soit d'un mauvais accès de la drogue au compartiment biologique, soit d'une résistance virologique. Celle-ci est définie par l'élévation des concentrations inhibant la multiplication virale. Les mutations de résistance les plus fréquentes associées à la résistance phénotypique des HSV, VZV, CMV sont cartographiées. Elles siègent dans les gènes codant les enzymes cibles des traitements antiviraux : thymidine kinase (HSV et VZV) ou phosphotransférase (CMV) et ADN polymérase [13]. L'ADN extrait des liquides intraoculaires peut être amplifié pour analyser la séquence de ces gènes. Ces analyses sont encore du domaine de la recherche clinicobiologique.

Sérologies utiles au diagnostic étiologique

Les sérologies suivantes seront demandées. *Rickettsia* spp., *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella grahamii*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* spp., *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex, cytomégalovirus, *Toxoplasma gondii*, toxocarose, cysticercose. Les techniques utilisées sont classiques, mais la comparaison des charges immunitaires et des profils de sécrétion par des techniques d'immunoempreinte entre le sérum et l'humeur aqueuse permet d'objectiver une sécrétion locale d'immunoglobulines de grande valeur diagnostique (coefficient de Goldmann-Witmer).

Pour les uvéites d'origine virale, le diagnostic sérologique est d'intérêt limité. En effet, les infections par les *Herpesviridae* sont très répandues dans la population générale : près de la moitié des adultes en France ont des anticorps sériques dirigés contre le CMV, les deux tiers contre HSV-1, plus de 90 % contre VZV et EBV. Cependant, le résultat négatif d'un test sérologique permet d'éliminer de façon certaine l'étiologie présumée virale d'une uvéite. Dans notre expérience, au sein d'une population de patients adressés pour uvéite, on confirme aussi souvent une étiologie virale par une PCR positive qu'on l'infirme par une sérologie négative (10 % à 15 % des patients). Malgré la prévalence des infections par HSV et CMV, il est donc justifié de contrôler ces sérologies au moins une fois dans l'histoire d'un patient atteint d'uvéite présumée virale. Le dosage des anticorps dans l'humeur aqueuse a été



décrit depuis les années cinquante. Au décours des uvéites virales, on observe dans l'humeur aqueuse une production d'anticorps spécifiquement dirigés contre le virus causal. Pour démontrer cette synthèse intraoculaire, il faut comparer les taux d'anticorps dans l'humeur aqueuse aux taux sériques. Pour éviter toute erreur d'interprétation due à l'inflammation — qui peut entraîner un transsudat protéique dans les fluides intraoculaires —, on s'aide du dosage des taux d'IgG totales. Le coefficient de Goldmann-Witmer s'obtient en établissant le rapport des ratios d'IgG spécifiques de l'humeur aqueuse/sérum et d'IgG totales de l'humeur aqueuse/sérum. Un coefficient supérieur à 3 est considéré comme spécifique [14, 15]. Lorsqu'on ne peut pas effectuer les dosages d'IgG totales, on peut comparer les ratios humeur aqueuse/sérum d'IgG spécifiques de différents agents pathogènes. Une synthèse intraoculaire est démontrée si le ratio humeur aqueuse/sérum des IgG spécifiques d'un virus est plus de trois fois supérieur au ratio des autres IgG testées. En pratique, le diagnostic moléculaire est privilégié à la phase aiguë de l'atteinte oculaire, le diagnostic sérologique est intéressant à la phase tardive, au moins dix à quinze jours après le début des signes cliniques.

Acanthamoeba

Les amibes libres du genre *Acanthamoeba* sont des protozoaires ubiquitaires, de répartition mondiale. Elles sont présentes dans l'air, l'eau, le sol et à la surface des végétaux. Ces amibes existent sous deux formes : les trophozoïtes, forme réplicative mobile, et les kystes, forme de résistance immobile. La recherche directe du parasite est moins sensible que la culture (gélose enrichie avec une suspension d'*E. coli*) et surtout que la PCR [16].

NÉMATHELMINTHES

Toxocara canis, T. cati

Les larves en impasse parasitaire chez l'homme de ce ver rond parasite de l'intestin du chat ou du chien peuvent migrer dans l'œil (fig. 4-8). Sa répartition géographique est cosmopolite. Le mode de contamination repose sur l'ingestion de crudités souillées ou de terre ou de sable (jeunes enfants). Il peut y avoir des signes généraux (fièvre) ou biologiques (hyperéosinophilie) associés mais pas obligatoirement. L'étude sérologique comparative du sérum et celle de l'humeur aqueuse, en particulier par immunoempreinte, sont les tests diagnostiques les plus utiles [17].

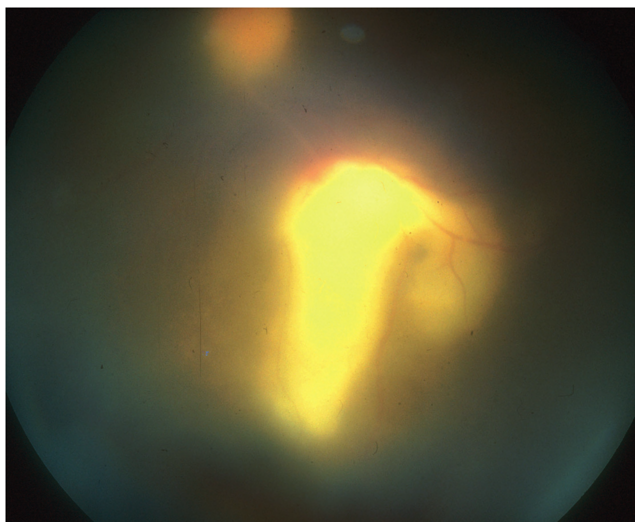


Fig. 4-8 ***Toxocarose oculaire.***

Onchocerca volvulus

Cette filaire exclusivement intertropicale (Afrique noire, Yemen, Amérique latine) est transmise par la piqûre d'un moucheron noir (simulie) vivant le long des rivières rapides. Des programmes d'éradication à grande échelle (insecticide, distribution massive et gratuite d'ivermectine) ont fait disparaître ce parasite de nombreuses régions tropicales. La présence de bactéries symbiotiques dans ce ver (*Wolbachia* sp., proches des *Rickettsia*) serait responsable d'une bonne part de la physiopathologie de l'atteinte oculaire. L'atteinte oculaire accompagne habituellement des lésions cutanées (prurit, nodules...) et une hyperéosinophilie. Le diagnostic repose sur l'observation des microfilaires dans la chambre antérieure de l'œil à la lampe à fente et sur la recherche de microfilaires dans une biopsie cutanée exsangue. La sérologie est peu spécifique.

Autres nématodes

Ce sont souvent des parasites en impasse parasitaire chez l'homme : *Baylisascaris procyonis* (parasite du raton laveur) et *Ancylostoma caninum*, qui sont considérés comme responsables du DUSN (*Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis*). *Gnathostoma* sp. (parasite du chat, du chien, du porc) peut se retrouver dans l'œil après consommation de chair animale crue (poisson...) sous les tropiques. Le diagnostic en est difficile car les sérologies spécifiques ne sont pas disponibles en France. L'identification moléculaire est toutefois possible en utilisant l'amplification et le séquençage de cibles choisies sur l'ADNr 5S.

PLATHELMINTHES

Cysticercose

La cysticercose est provoquée par le parasitisme des tissus par la larve du ténia (ver plat) du porc *Taenia solium*. Exceptionnellement, cette larve cysticerque est retrouvée dans l'œil. Le diagnostic reposera sur des arguments sérologiques et anatomopathologiques. La biologie moléculaire permet d'identifier avec certitude la nature du parasite. La cysticercose ne sévit que dans des zones bien particulières : elle est absente (*a priori*) de France métropolitaine, mais elle est présente à la Réunion, Madagascar, Amérique latine et dans les régions non musulmanes d'Asie et d'Afrique.

Autres plathelminthes

D'exceptionnelles uvéites ont été décrites au cours de la schistosomiase ou suspectées lors d'infections par des douves en Inde. De rarissimes localisations de larves de vers plats (hydatidose, sparganose...) ont été rapportées.

CHAMPIGNONS

Candida albicans

Candida albicans est une levure commensale des muqueuses digestives et génitales de l'homme. Chez les grands immunodéprimés, il peut être source de septicémies qui se manifestent, entre autres, par des lésions oculaires. Le diagnostic repose sur le contexte clinique et sur la mise en évidence en culture de cette levure. La détection d'anticorps est négative chez ces sujets immunodéprimés et il n'existe pas de technique fiable de détection antigénique.

Aspergillus fumigatus

Aspergillus fumigatus est une moisissure de l'environnement (terre, feuilles en décomposition). Chez les grands immunodéprimés, il peut être source de formes disséminées qui peuvent parfois se manifester par des lésions oculaires. Le diagnostic repose sur la culture. La détection d'anticorps est négative chez ces sujets immunodéprimés mais il existe des techniques fiables de détection antigénique.

Pneumocystis jiroveci

Pneumocystis jiroveci est un champignon de l'environnement (anciennement *Pneumocystis carinii*). Chez les immunodéprimés (en particulier les sidéens), il peut être source de formes pulmonaires et parfois de lésions oculaires. Le diagnostic repose sur le contexte et la mise en évidence du parasite par l'examen direct (anticorps monoclonaux fluorescents) ou la PCR. Les techniques sérologiques ne sont pas contributives.

Autres champignons

Des uvéites sont signalées chez des patients atteints d'histoplasmose et de coccidioïdomycose aux États-Unis ou encore chez des patients sidéens atteints de cryptococcose. Le contexte aide au diagnostic, ainsi que la détection d'antigènes pour *Cryptococcus*. Des uvéites à *Fusarium* ont été décrites soit dans un contexte post-traumatique soit lors de formes disséminées chez des patients leucémiques. La culture peut être négative, mais le diagnostic peut être effectué par différentes techniques moléculaires.

Bibliographie

[1] Ciccarelli FD, Doerks T, von Mering C *et al*. Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life. *Science* 2006, *311* : 1283-1287.

[2] Stackebrandt E, Liesack W, Witt D. Ribosomal RNA and rDNA sequence analyses. *Gene* 1992, *115* : 255-260.

[3] Raoult D, Fournier PE, Drancourt M. What does the future hold for clinical microbiology? *Nat Rev Microbiol* 2004, *2* : 151-159.

[4] Van Belkum A. High-throughput epidemiologic typing in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2003, *9* : 86-100.

[5] Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N *et al*. Nonnecrotizing herpetic retinopathies masquerading as severe posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1737-1743.

[6] De Visser L, Braakenburg A, Rothova A *et al*. Rubella virus-associated uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 292-297.

[7] Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S *et al*. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007, *7* : 266-281.

[8] Brezin AP, Thulliez P, Cisneros B *et al*. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 245-247.

[9] Talabani H, Asseraf M, Yera H *et al*. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol* 2009, *47* : 2131-2135.

[10] Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH *et al*. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 306-311.

[11] Vasseneix C, Bodaghi B, Muraine M *et al*. Intérêt des prélèvements intraoculaires dans le diagnostic étiologique des uvéites présumées infectieuses. *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 398-403.

[12] Asano S, Yoshikawa T, Kimura H *et al*. Monitoring herpesvirus DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR. *J Clin Virol* 2004, *29* : 206-209.

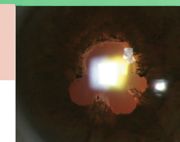
[13] Gilbert C, Bestman-Smith J, Boivin G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resist Updat* 2002, *5* : 88-114.

[14] De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M *et al*. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 650-658.

[15] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM *et al*. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 313-318.

[16] Yera H, Zamfir O, Bourcier T *et al*. Comparison of PCR, microscopic examination and culture for the early diagnosis and characterization of Acanthamoeba isolates from ocular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, *26* : 221-224.

[17] De Visser L, Rothova A, de Boer JH *et al*. Diagnosis of ocular toxocariasis by establishing intraocular antibody production. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 369-374.



Chapitre 5

Sémiologie et classification des uvéites

A. P. Brézin

L'analyse d'une uvéite ne se résume pas à l'examen de l'œil à la lampe à fente. L'âge du patient, ses antécédents médicaux et les éventuelles manifestations générales associées à l'inflammation oculaire constituent des éléments aussi essentiels pour la recherche de l'étiologie d'une uvéite que l'analyse détaillée des caractéristiques de l'inflammation oculaire. Cette sémiologie repose sur l'évaluation de multiples critères, dont celui du mode évolutif de l'inflammation, de sa localisation, de son intensité ou de la réponse aux traitements. Une standardisation de cette analyse selon la nomenclature du groupe de travail international du SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) doit désormais être appliquée. Certains éléments sémiologiques, tels que l'éventuel caractère « granulomateux » de l'inflammation ou la présence de signes spécifiques au fond d'œil, sont essentiels pour arriver à un diagnostic étiologique. Pour de nombreuses entités, aucun examen complémentaire n'est disponible pour affirmer le diagnostic, lequel repose donc seulement sur les éléments de l'examen clinique. Certaines étiologies d'uvéite, systémiques ou localisées à l'œil, sont définies par des critères internationaux mais, encore aujourd'hui, la classification de certaines formes d'uvéite dans un cadre diagnostique indiscutable demeure difficile. Enfin, malgré une analyse sémiologique rigoureuse, l'origine de certaines uvéites peut rester inconnue.

Démarche générale de prise en charge des uvéites

La diversité de l'étiologie des uvéites et l'hétérogénéité de leur présentation rendent nécessaire une démarche codifiée pour que la prise en charge soit optimisée (fig. 5-1). Comme pour toute pathologie complexe, les objectifs de cette démarche sont d'arriver à un diagnostic étiologique, d'évaluer la sévérité des manifestations, puis de définir une stratégie thérapeutique fondée sur la meilleure évaluation possible du rapport bénéfice/risque des traitements proposés.

Acquérir la certitude qu'il s'agit bien d'une uvéite plutôt qu'une autre pathologie simulant une inflammation

Le diagnostic d'uvéite est généralement simple ; cependant, plusieurs pathologies peuvent simuler des uvéites et leur prise en charge doit être le plus précocement distincte de celle des causes d'inflammation intraoculaire. Ces « pseudo-uvéites » regroupent des entités très variées, allant de la réaction inflammatoire ou/et infectieuse à un corps étranger méconnu jusqu'aux lymphomes intraoculaires (tableau 5-I). Dans certains cas, la frontière entre uvéite et pseudo-uvéite peut être incertaine : ainsi, les endophtalmies postopératoires ne sont pas classiquement classées parmi les uvéites ; toutefois, certaines formes d'endophtalmies, notamment à germes lents, peuvent mettre en jeu des mécanismes d'hypersensibilité à des antigènes bactériens et avoir des présentations et des modes évolutifs très comparables à ceux d'uvéites « classiques ».

Tableau 5-I – Manifestations susceptibles d'être confondues avec une uvéite (« pseudo-uvéites ») ou *borderline*.

Syndrome de dispersion pigmentaire (avec tyndall pigmenté en chambre antérieure)
Hyphéma
Hémorragie intravitréenne
Syndromes irido-cornéo-endothéliaux
Corps étranger intraoculaire
Endophtalmies *
Pathologie tumorale : rétinoblastome diffus, lymphome intraoculaire, mélanome malin avec manifestations inflammatoires, métastases choroïdiennes, autres tumeurs **
Pathologies vitréennes ou rétiniennes dégénératives et d'origine génétique : amylose, vitréorétinopathies héréditaires, *pattern dystrophies* atypiques, dégénérescences tapéto-rétiniennes atypiques, parfois avec manifestations inflammatoires associées

* La frontière entre endophtalmie et uvéite peut être difficile à tracer. En particulier, les endophtalmies endogènes, les endophtalmies à germes lents ou mycotiques peuvent avoir d'authentiques présentations d'uvéite. Par ailleurs, les rétinites virales à cytomégalovirus au cours des syndromes d'immunodépression sont fréquemment classées hors de la catégorie des uvéites « habituelles ».
** Certaines manifestations d'origine paranéoplasique, telles que les CAR (*Cancer-Associated Retinopathy*) et les MAR (*Melanoma-Associated Retinopathy*), sont à classer parmi les uvéites.

Déterminer si l'uvéite est isolée ou s'inscrit dans un contexte de pathologie générale

La démarche est simple ou délicate selon le caractère concomitant ou non de l'uvéite et des manifestations extraoculaires et selon leur caractère symptomatique ou non (fig. 5-2 et 5-3). Il n'est pas de la pratique habituelle de l'ophtalmologiste de procéder à un examen clinique complet d'un patient. En revanche, l'interrogatoire est essentiel pour rechercher des manifestations extraoculaires, dont le patient ignore le plus souvent le lien avec l'uvéite (tableau 5-II). Ainsi, la très grande majorité des uvéites de la maladie de Behçet

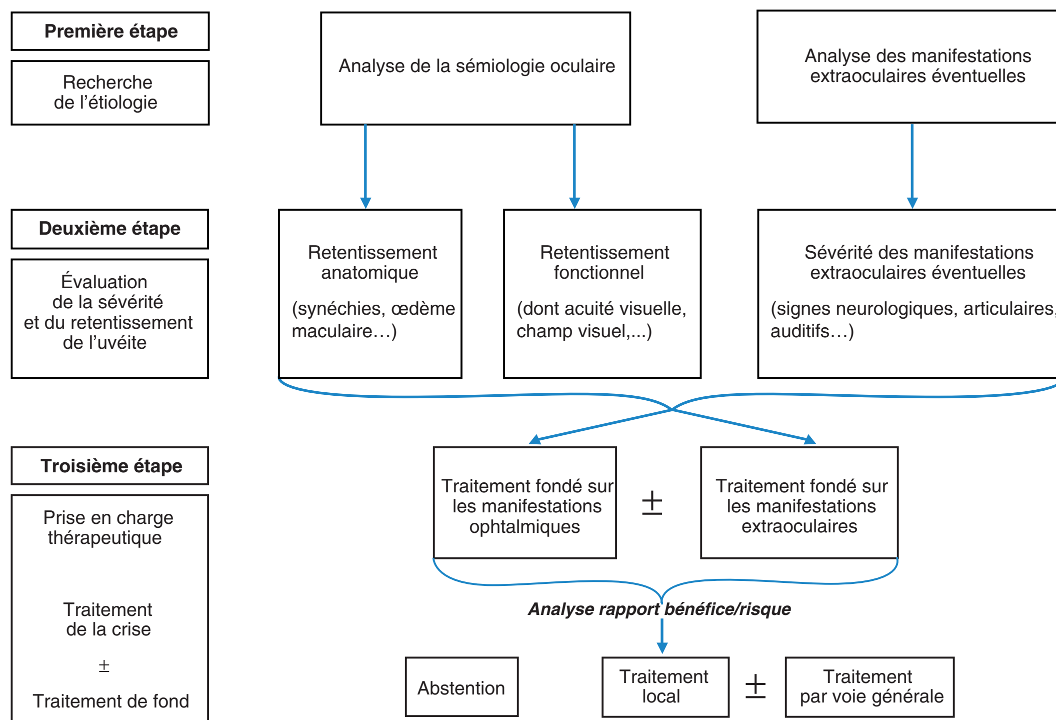


Fig. 5-1 ***Démarche générale de prise en charge des uvéites.***

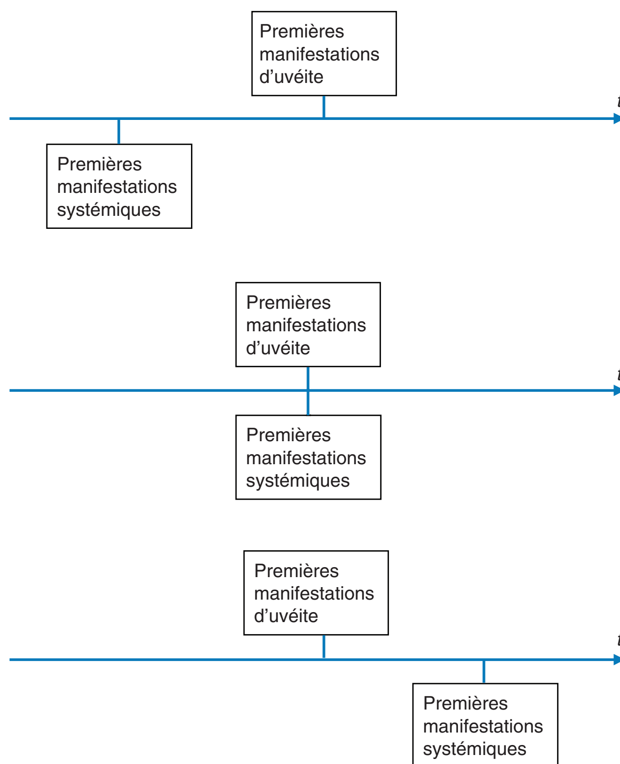


Fig. 5-2 ***Schémas d'association temporelle entre uvéite et manifestations extraoculaires.***

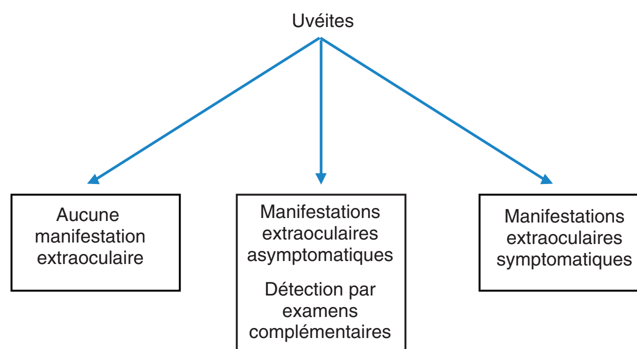


Fig. 5-3 ***Types d'associations entre uvéite et manifestations extraoculaires.***

ont été précédées d'une aphtose buccale, mais la mention de cette aphtose par le patient à son ophtalmologiste n'est pas fréquemment spontanée. La distinction entre pathologie oculaire pure et atteinte s'inscrivant dans un contexte de maladie générale peut être difficile. Ainsi, l'épithéliopathie en plaques est plutôt classée par les uvéites postérieures isolées mais peut toutefois, assez fréquemment, être précédée de symptômes généraux, allant de manifestations pseudo-grippales banales jusqu'à des méningo-encéphalites. La difficulté de cette distinction entre maladie oculaire isolée ou s'inscrivant dans un contexte général peut également concerner des pathologies d'origine infectieuse. Ainsi, la toxoplasmose oculaire est toujours la conséquence d'une infection toxoplasmique généralisée, que celle-ci soit congénitale ou acquise ; cependant, à l'exception de certaines formes congénitales particulièrement sévères, les manifestations extraoculaires sont le plus souvent absentes.

APPRÉCIER L'ORIGINE INFLAMMATOIRE, INFECTIEUSE OU MIXTE DE L'UVÉITE

Les manifestations oculaires regroupées sous la définition d'uvéite sont extrêmement diverses (tableau 5-III et fig. 5-4). Leur origine inflammatoire ou infectieuse est parfois évidente, en particulier dans

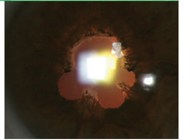


Tableau 5-II – Exemples de manifestations extraophtalmiques à rechercher chez un patient présentant une uvéite.

	Signes à rechercher	Étiologie possible de l'uvéite
Dermatologie	Vitiligo, poliose	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
	Érythème noueux	Sarcoïdose
	Pseudo-folliculite, hypersensibilité cutanée, aphtose cutanée	Maladie de Behçet
Stomatologie	Aphtose	Maladie de Behçet
ORL	Surdité de perception	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, syndrome de Cogan
Rhumatologie	Douleurs lombaires inflammatoires	Uvéite associée à l'HLA-B27
	Arthrite du sujet jeune	Arthrite idiopathique juvénile
Gastro-entérologie	Diarrhées hémorragiques	Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
Gynécologie, urologie	Aphtose génitale	Maladie de Behçet
Neurologie	Signes méningés	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Pneumologie	Dyspnée	Tuberculose, sarcoïdose

des contextes d'association à des manifestations extraoculaires. Cependant, dans de nombreux cas, des mécanismes mixtes sont susceptibles d'intervenir dans la physiopathogénie de l'uvéite. À titre d'exemple, la maladie de Eales est caractérisée par une uvéite postérieure avec inflammation vasculaire rétinienne et zones d'ischémie périphérique : de longue date, une hypersensibilité à *Mycobacterium tuberculosis* a été invoquée dans la physiopathogénie de cette entité ; toutefois, les niveaux de preuve de cette association restent peu élevés. Pour d'autres affections, telles que la toxoplasmose, malgré une origine infectieuse indiscutable, des mécanismes inflammatoires peuvent cependant contribuer à la physiopathogénie des lésions oculaires. De l'identification de ces mécanismes mixtes découlent parfois des schémas thérapeutiques associant un traitement anti-infectieux à un traitement anti-inflammatoire.

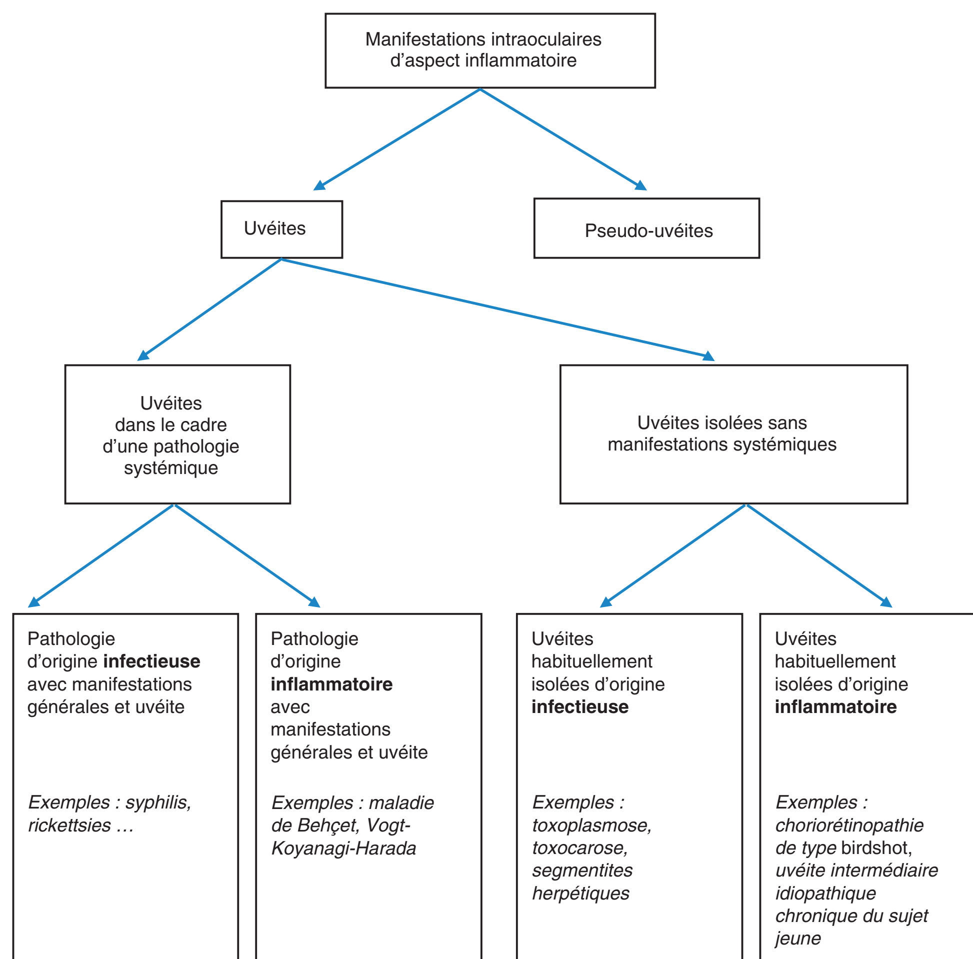


Fig. 5-4 ***Arbre de classification étiologique des uvéites.***

APPRÉCIER LE RETENTISSEMENT DE L'UVÉITE

Lorsque l'uvéite s'inscrit dans un contexte de maladie générale, le pronostic global de la maladie est la somme du retentissement des manifestations oculaires et du retentissement de celles affectant d'autres organes. Dans de nombreux exemples, l'œil constitue la cible dominante du pronostic de la maladie. Ainsi, dans une maladie de Behçet associant aphtose, signes dermatologiques et uvéite, les manifestations oculaires seront généralement celles dictant les décisions thérapeutiques. En revanche, dans certains cas moins fréquents de maladie de Behçet, les signes neurologiques peuvent conditionner le pronostic vital et être au premier plan des éléments sur lesquels repose la décision thérapeutique.

Le pronostic proprement oculaire d'une uvéite est conditionné d'une part par son retentissement anatomique, d'autre part par son retentissement fonctionnel (tableau 5-IV). Les corrélations sont généralement étroites entre les conséquences de l'uvéite sur les structures oculaires et leur retentissement sur la vision. Cependant, dans quelques cas, des uvéites symptomatiques sur le plan anatomique (par exemple, avec synéchies iridocristalliniennes) peuvent n'avoir aucun retentissement sur la vision.

Le retentissement fonctionnel de l'uvéite s'apprécie par la mesure de l'acuité visuelle, mais également par l'évaluation d'autres paramètres d'étude de la vision (fig. 5-5). Ainsi, certaines uvéites peuvent entraîner des altérations progressives du champ visuel, des troubles de la vision des contrastes ou de la vision nocturne, tandis que l'acuité visuelle est préservée. Les questionnaires de qualité de vie, tels que celui élaboré par le *National Eye Institute* (NEI VFQ-25), permettent d'apprécier le retentissement de l'uvéite sur la vie quotidienne et diverses activités de la vie courante des patients.

Les complications anatomiques des uvéites peuvent intéresser toutes les structures oculaires. Parmi l'ensemble de ces complications, l'œdème maculaire est la cause la plus fréquente d'atteinte irréversible de la vision.

ÉLABORER UNE DÉMARCHE THÉRAPEUTIQUE FONDÉE SUR UNE ANALYSE DU RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES

La stratégie thérapeutique d'une uvéite est facilitée lorsque son diagnostic étiologique est identifié. Dans ces cas, la démarche thérapeutique peut généralement s'appuyer sur les données issues de séries de patients atteints du même type d'uvéite. Une stratégie thérapeutique structurée peut également être élaborée lorsque le diagnostic étiologique n'est pas posé : le point essentiel de la démarche doit être l'identification des objectifs du traitement, en partant d'une analyse la plus complète possible de l'état initial. Le traitement peut être à visée curative, visant à faire disparaître les manifestations inflammatoires oculaires, ou préventif, visant à prévenir la survenue de récidives. Dans tous les cas, la cible du traitement et les critères permettant de mesurer son efficacité doivent avoir été envisagés. L'objectif peut être anatomique, visant à réduire le tyndall cellulaire, le *flare* ou les synéchies en chambre antérieure et, en ce qui concerne le segment postérieur, la hyalite, les vascularites rétiniennes, l'œdème papillaire ou l'œdème maculaire. Le suivi fonctionnel est assuré de manière parallèle, en comparant l'évolution à la situation de l'évaluation initiale.

La corticothérapie, particulièrement par voie générale et administrée de manière prolongée, est associée à une forte morbidité. De même, chaque traitement d'épargne cortisonée est associé à ses risques spécifiques de complication. Les décisions thérapeutiques doivent donc être prises en évaluant le rapport bénéfices/risques des stratégies choisies.

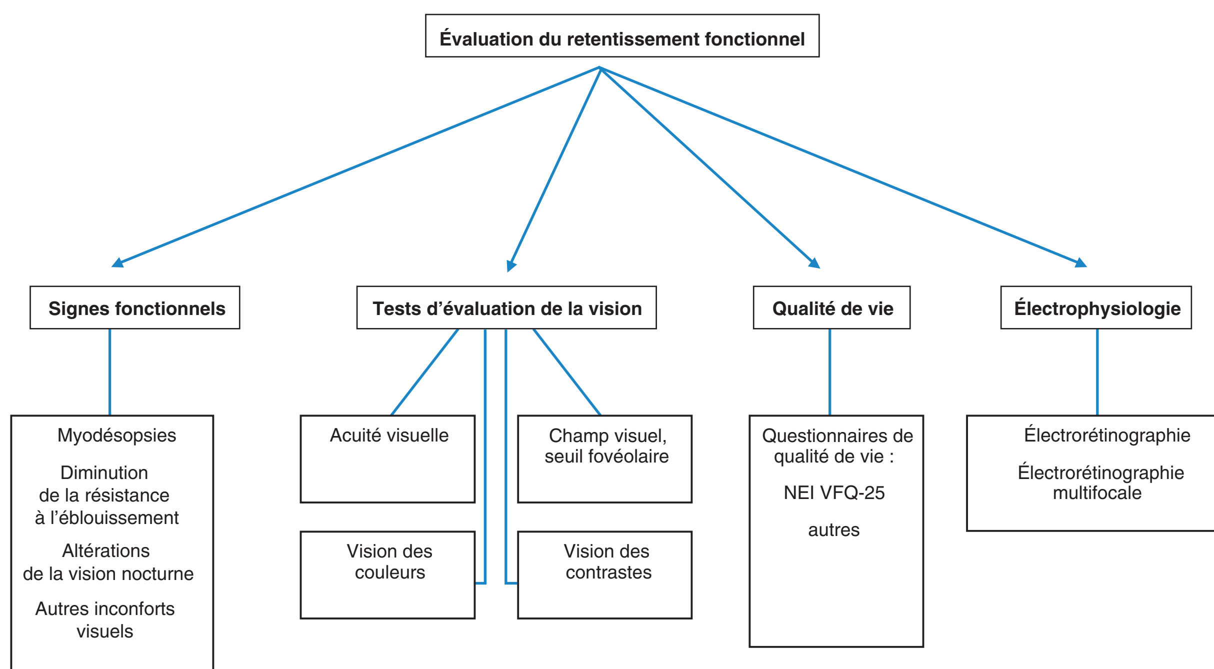


Fig. 5-5 *Évaluation du retentissement fonctionnel d'une uvéite.*

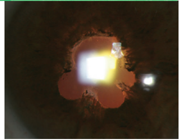


Tableau 5-III – Étiologie des uvéites.

I. Principales uvéites habituellement associées à des manifestations extraophtalmiques
A. Maladies infectieuses
1. Infections bactériennes Tuberculose Lèpre Syphilis Maladie de Lyme Leptospirose Maladie de Whipple Brucellose Rickettsioses Maladie des griffes du chat
2. Infections parasitaires Onchocercose
3. Infections virales Virus de la famille de l'herpès : le plus souvent symptomatologie oculaire isolée
B. Affections d'origine inflammatoire Uvéites associées à l'HLA-B27 Entérocolopathies inflammatoires chroniques Sarcoïdose Maladie de Behçet Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Sclérose en plaques Arthrite chronique juvénile Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle aiguë et uvéite (TINU)
II. Principales uvéites habituellement non associées à des manifestations systémiques
A. Uvéites isolées d'origine infectieuse
1. Uvéites isolées d'origine parasitaires Toxoplasmose oculaire Toxocarose oculaire
2. Uvéites isolées d'origine mycotique Histoplasmose présumée
3. Uvéites isolées d'origine virale Segmentite herpétique Uvéite antérieure associée au virus de la varicelle et du zona Nécrose rétinienne aiguë Uvéite associée à HTLV-1
B. Uvéites isolées d'origine inflammatoire
1. Segment antérieur Uvéite phacoantigénique Syndrome de Posner-Schlossman
2. Uvéite intermédiaire idiopathique, pars planite
3. Segment postérieur
Choriorétinopathie de type *birdshot*
Épithéliopathie en plaques (EEP)
Choroïdite serpigineuse
Ophtalmie sympathique
Choroïdite multifocale
Syndrome des taches blanches évanescentes
Autres causes rares d'uvéite postérieure
Uvéites compliquant les dégénérescences tapéto-rétiniennes
C. Cyclite hétérochromique de Fuchs
D. Uvéites médicamenteuses
III. Uvéites associées aux sclérites
IV. Pseudo-uvéites
1. Traumatismes, corps étranger intraoculaire
2. Vitréorétinopathies héréditaires
3. Pathologie tumorale Rétinoblastome Lymphomes endoculaires Manifestations oculaires des leucémies aiguës Mélanome malin de la choroïde
4. Endophtalmies Endophtalmie chronique Endophtalmies mycotiques

Tableau 5-IV – Complications anatomiques des uvéites.

Opacités cornéennes, kératites en bandelette
Synéchies
Cataracte
Opacités vitréennes constituées
Tractions vitréorétiniennes, déhiscences rétiniennes, décollements de rétine tractionnels
Membranes épirétiniennes
Décollements séreux rétiniens
Zones d'ischémie rétinienne
Œdème maculaire
Néovascularisation maculaire
Cicatrices rétiniennes ou choriorétiniennes
Neuropathie optique, atrophie optique
Hypertonie oculaire, glaucome

Critères d'analyse d'une uvéite : modes évolutifs et localisation

De nombreux critères peuvent être utilisés pour classer les uvéites (tableau 5-V). Ces modes de classification des uvéites peuvent être fondés sur l'âge du patient, sur les signes ophtalmologiques ou selon les catégories étiologiques.

MODES ÉVOLUTIFS

Le mode évolutif des uvéites est défini selon les critères internationaux du SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) (tableau 5-VI). Le mode de début de l'inflammation intraoculaire doit être analysé selon son caractère soudain ou insidieux. La durée d'une poussée est décrite comme limitée si sa durée est inférieure ou égale à trois mois, ou persistante si l'inflammation est prolongée pendant plus de trois mois. L'analyse combinée du mode d'installation de l'inflammation et de sa durée permet de définir les uvéites selon leur caractère aigu ou chronique. Une uvéite aiguë est définie comme de début soudain et de durée limitée, telle que celle-ci est observée dans les cas les plus fréquents d'uvéites associées à l'HLA-B27. L'uvéite récidivante est par définition caractérisée par des épisodes répétés d'inflammation séparés par des périodes de calme sans traitement pendant au moins trois mois. Enfin, le terme d'uvéite chronique est réservé aux uvéites persistantes avec rechute dans les trois mois suivant une tentative d'interruption du traitement.

LOCALISATION

La classification des uvéites selon leur localisation est fondée sur les recommandations de l'IUSG (*International Uveitis Study Group*) revues par le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) (tableau 5-VII). Cette classification anatomique repose sur l'analyse des sites atteints par l'inflammation et non pas sur celle des complications structurelles éventuelles des uvéites. Cette notion rejoint celle de « site primitif » d'inflammation endoculaire, sur lequel repose la classification anatomique, à distinguer d'éventuels sites atteints par contiguïté.

Ainsi, une inflammation chronique du segment antérieur, compliquée d'un œdème maculaire, doit continuer à être classée parmi les uvéites antérieures, malgré la complication structurelle ayant intéressé la rétine.

Tableau 5-V – Principaux critères de classification des uvéites.

Classification selon le terrain	Âge du patient	Uvéites de l'enfant, de l'adulte ou du sujet âgé
Classification selon l'étiologie	Infection et/ou inflammation	
	Maladie systémique ou uvéite isolée	
Classification selon l'examen ophtalmologique	Localisation	Antérieure, intermédiaire, postérieure, panuvéite
		Uni- ou bilatérale (concomitante ou « à bascule »)
	Mode évolutif	Aigu ou chronique
	Intensité	Chambre antérieure : tyndall cellulaire et *flare*
		Vitré : *haze* et cellularité vitréenne
	Caractère « granulomateux »	Présentation des précipités rétrodescemétiques
		Autres éléments « granulomateux »
	Complications anatomiques	Synéchies, hypertonie, œdème papillaire ± maculaire
	Complications fonctionnelles	Retentissement de l'uvéite sur la vision

Tableau 5-VI – Classification des modes évolutifs des uvéites selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Catégorie	Descriptif	Remarque
Début	Soudain	
	Insidieux	
Durée	Limitée	Durée inférieure ou égale à 3 mois
	Persistante	Durée supérieure à 3 mois
Mode évolutif	Aigu	Épisode de début soudain et de durée limitée
	Récidivant	Épisodes répétés séparés de périodes de calme sans traitement durant 3 mois ou plus
	Chronique	Uvéite persistante avec rechute dans les 3 mois suivant une interruption du traitement

Tableau 5-VII – Classification anatomique des uvéites selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Type	Site primaire de l'inflammation	Entités
Uvéite antérieure	Chambre antérieure	Iritis
		Iridocyclite
		Cyclite antérieure
Uvéite intermédiaire	Vitré	Pars planite
		Cyclite postérieure
		Hyalite
Uvéite postérieure	Rétine ou choroïde	Choroïdite focale, multifocale ou diffuse
		Choriorétinite
		Rétinochoroïdite
		Rétinite
		Neurorétinite
Panuvéite	Chambre antérieure, vitré, rétine ou choroïde	

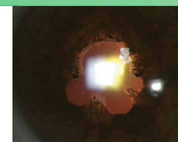
De même, une « uvéite intermédiaire » est définie comme une inflammation atteignant essentiellement le vitré. La présence d'engainements vasculaires périphériques rétiniens ou d'un œdème maculaire ne change pas cette classification. Le terme de « pars planite » est utilisé pour désigner une forme particulière d'uvéite intermédiaire pour laquelle des « œufs de fourmis » ou des « boules de neiges » (*snowballs*) ou une « banquise » (*snowbank*) sont observés en l'absence d'infection ou de maladie systémique identifiée. Le terme de « pars planite » est donc associé au caractère idiopathique de l'uvéite intermédiaire.

Associés à une uvéite antérieure ou intermédiaire, la présence d'un œdème ou celle d'une néovascularisation maculaire ne constituent pas des éléments suffisants pour définir une panuvéite. De même, l'association d'une inflammation en chambre antérieure à une inflammation dans le vitré ne constitue pas une panuvéite, ce terme devant être réservé à une inflammation primitive simultanée de la chambre antérieure à la rétine et/ou à la choroïde.

Enfin, la latéralité des poussées constitue un critère d'orientation essentiel de l'analyse sémiologique. Si les poussées sont bilatérales, le caractère bilatéral d'emblée, à retardement ou « à bascule » doit être noté, ainsi que l'existence éventuelle d'un œil atteint de manière préférentielle (fig. 5-6).

Sémiologie du segment antérieur

Une uvéite antérieure peut cacher une inflammation du segment postérieur : un examen systématique minutieux du fond d'œil doit donc compléter l'analyse d'une uvéite antérieure. Lorsque le fond d'œil est masqué par une inflammation du segment antérieur, celui-ci doit être examiné dès que l'intensité de l'uvéite antérieure aura été réduite.



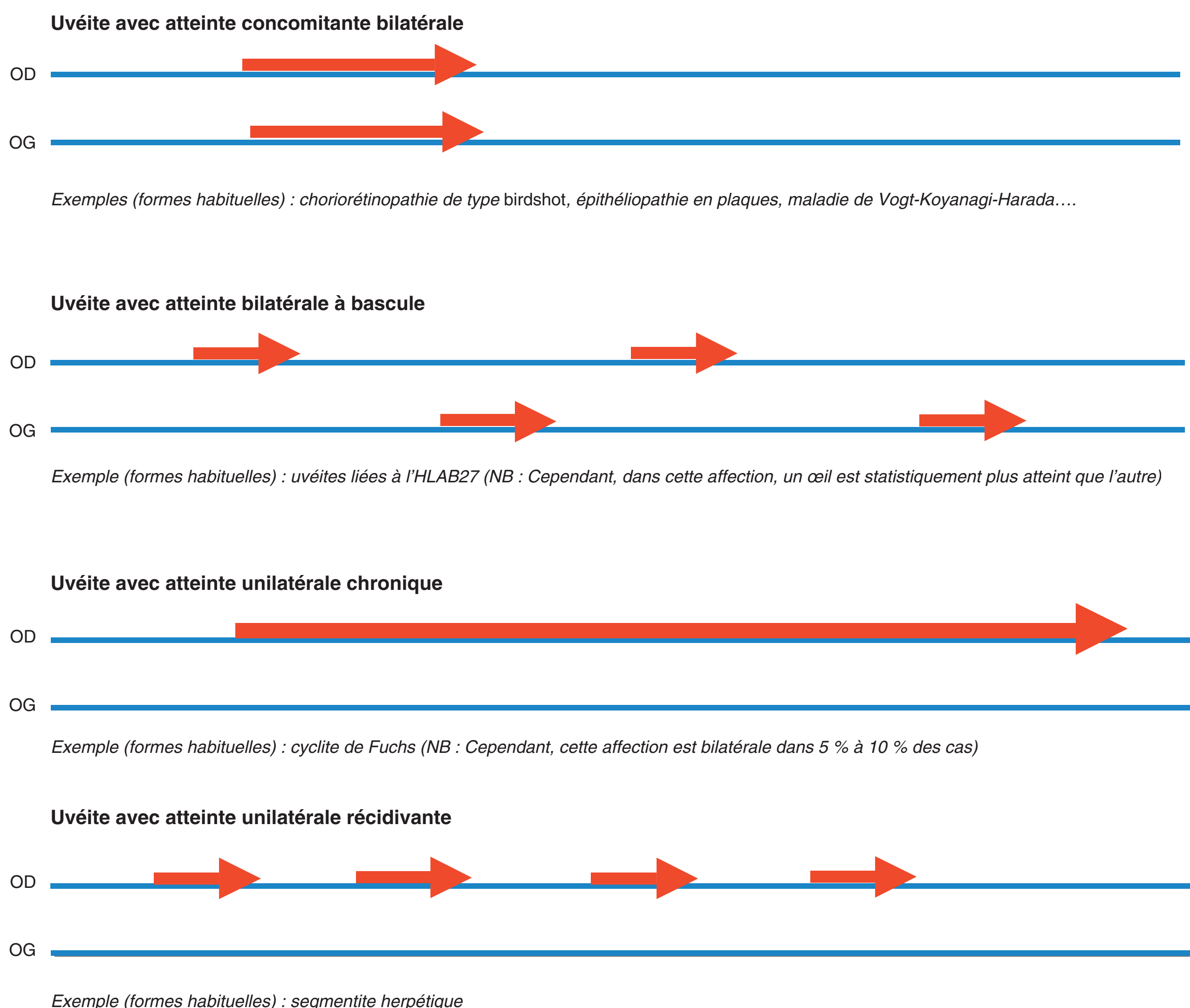


Fig. 5-6 ***Analyse de la latéralité des poussées d'uvéite.***

CORNÉE, PRÉCIPITÉS RÉTRODESCEMÉTIQUES

L'analyse débute par l'examen de la cornée, avec un intérêt particulier pour le nombre, l'aspect et la disposition d'éventuels précipités rétrodescemétiques (tableau 5-VIII et fig. 5-7). Dans certains cas, cette analyse des précipités peut apporter, à elle seule, des éléments d'orientation majeurs pour certains diagnostics étiologiques. Ainsi, des précipités « stellaires », d'aspect en « flocons de neige déposés sur l'endothélium cornéen », avec une distribution régulière jusqu'à la partie supérieure de la cornée, sont extrêmement évocateurs d'une cyclite de Fuchs. Des précipités en « graisse de mouton » sont quant à eux suffisants pour porter le diagnostic d'uvéite « granulomateuse ». Par ailleurs, l'examen de la cornée peut mettre en évidence une kératite en bandelette (fig. 5-8). Celle-ci peut être observée après quasiment tout type d'inflammation prolongée du segment antérieur, mais avec une fréquence plus élevée dans certaines étiologies telles que la sarcoïdose. Les kératites en bandelette sont également plus fréquentes chez l'enfant, notamment au cours des uvéites compliquant les arthrites idiopathiques juvéniles.

Tableau 5-VIII – Critères d'analyse des précipités rétrodescemétiques.

Nombre	< 5
	5-20
	> 21
Distribution	Répartition régulière, jusqu'à la partie supérieure de la cornée
	Prédominance inférieure, triangle à base inférieure
Confluence	Espaces libres entre les précipités
	Zones de confluence
Taille	Fins
	Moyens
	Gros
Coloration	Blancs, gris, pigmentés
Aspect	Non spécifique
	Stellaire
	En « graisse de mouton »
Corticosensibilité	Nulle
	Minime
	Modérée
	Forte

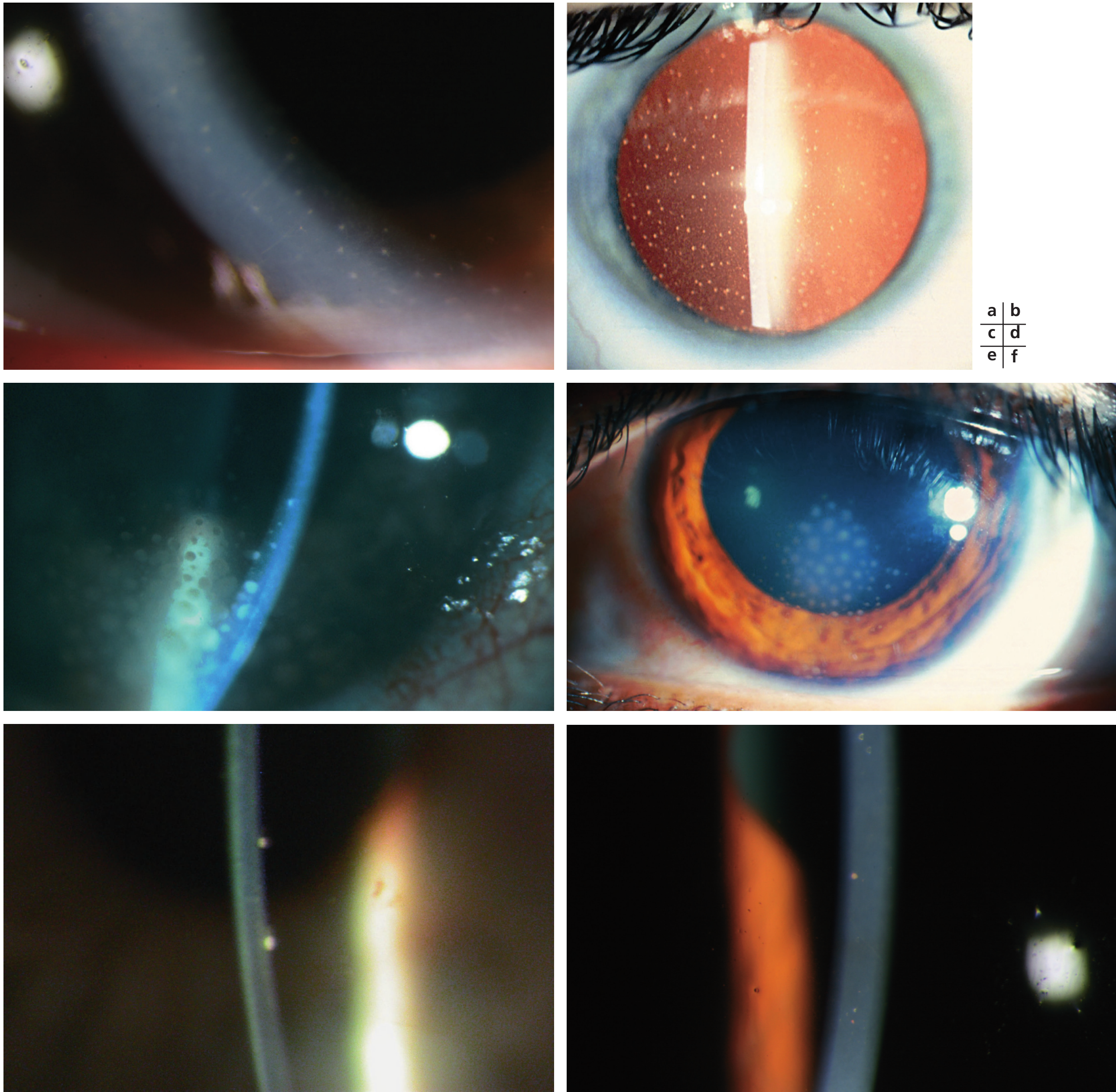


Fig. 5-7 ***Types de précipités rétrodescemétiques.*** **a.** *Aspect stellaire (cyclite hétérochromique de Fuchs).* **b.** *Distribution régulière jusqu'au sommet de la cornée (cyclite hétérochromique de Fuchs). c. Précipités granulomateux (en « graisse de mouton »).* **d.** *Distribution en triangle à base inférieure des précipités.* **e.** *Précipités non spécifiques.* **f.** *Précipités fins, fugaces (syndrome de Posner-Schlossman).*

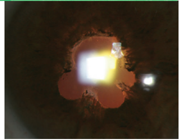
TYNDALL CELLULAIRE ET *FLARE*

L'intensité de la réaction inflammatoire en chambre antérieure est analysée d'une part selon sa cellularité (tyndall cellulaire) et, d'autre part, selon l'augmentation éventuelle du *flare* (ou « tyndall protéique »).

Une cotation standardisée du tyndall, selon le nombre de cellules observées dans un faisceau de 1 × 1 mm de la lame à fente, est définie par les critères du SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) (tableau 5-IX). Cette classification a le mérite de permettre des comparaisons au cours de l'évolution et de standardiser les examens selon les observateurs. Cependant, elle peut entraîner des biais dans l'analyse de la réponse thérapeutique. En effet, à titre d'exemple, une réduction minime de 16 cellules par champ à 15 cellules doit être cotée comme une évolution d'un tyndall 2+ à un tyndall 1+. En revanche, une réduction de 25 à 16 cellules par champ est enregistrée comme une absence de variation du tyndall, qui reste alors coté à 2+.

Tableau 5-IX – Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Grade	Nombre de cellules observées dans un champ de 1 × 1 mm de lampe à fente
0	< 1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	> 50



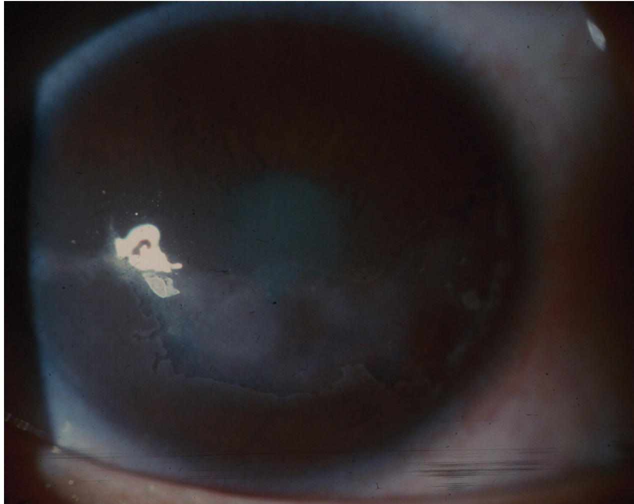


Fig. 5-8 ***Kératite en bandelettes.***

Le *flare* est analysé cliniquement selon la turbidité de l'humeur aqueuse. De même que pour le tyndall cellulaire, une standardisation de sa cotation est définie selon les critères du SUN (tableau 5-X). Un *flare* 4+ est visible sous forme de « bouchon de fibrine » en chambre antérieure (fig. 5-9). Les centres spécialisés dans la prise en charge des uvéites disposent généralement d'un *flare meter*, c'est-à-dire d'un appareil permettant une quantification automatisée *in vivo* fiable du *flare* (cf. encadré). Les mesures sont exprimées en photons par milliseconde (ph/ms), avec une corrélation linéaire entre le logarithme du taux de protéines en chambre antérieure et celui des résultats exprimés en photons par milliseconde.

HYPOPION

La présence d'un hypopion correspond à la sédimentation dans la partie inférieure de la chambre antérieure de cellules et/ou de dépôts protéiques (fig. 5-10). Un hypopion peut être nettement visible et doit alors être mesuré en millimètres pour suivre son évolution. Dans d'autres cas, seul un examen en gonioscopie peut permettre de détecter un hypopion de faible volume. L'hypopion a une valeur sémiologique pour orienter vers certaines causes d'uvéite susceptibles d'entraîner des poussées très aiguës d'inflammation, telles que la maladie de Behçet ou les uvéites associées à l'HLA-B27. *A contrario*, la présence d'un hypopion n'est jamais observée dans les formes chroniques d'uvéite ou au cours des formes « granulomateuses ». L'hypopion peut être observé au cours d'endophtalmies : le diagnostic différentiel entre inflammation et infection peut être délicat dans certaines circonstances, en particulier après chirurgie de la cataracte chez des patients présentant des antécédents d'uvéite. Plusieurs causes de pseudo-uvéites peuvent également entraîner des hypopions par sédimentation de cellules tumorales. Chez l'enfant, la forme diffuse du rétinoblastome peut être responsable d'un pseudo-hypopion, dont le caractère moins mobile qu'un hypopion vrai et le niveau supérieur parfois convexe doivent alerter. Chez le sujet âgé, des hypopions tumoraux, notamment après acutisation de leucémies lymphoïdes chroniques, peuvent être observés. Enfin, une forme particulière d'uvéite avec hypopion déclenchée par la prise de rifabutine a été régulièrement observée lorsque ce médicament était prescrit pour la prévention des infections à mycobactéries chez certains patients immunodéprimés.

Tableau 5-X – Quantification du *flare* (ou « tyndall protéique ») en chambre antérieure selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

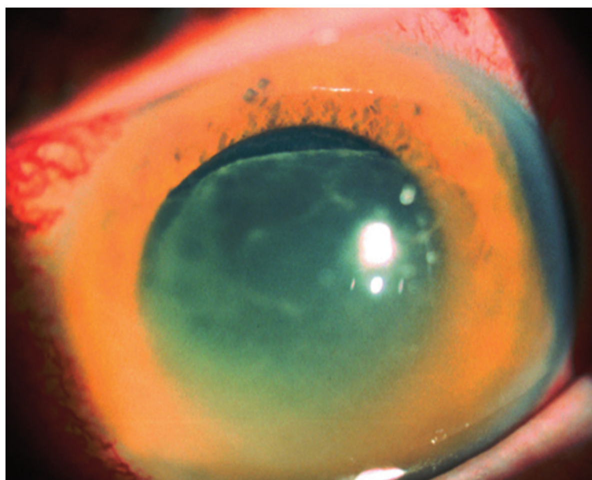
Grade	Description
0	Absent
1+	Discret
2+	Modéré (détails de l'iris et du cristallin clairement visibles)
3+	Marqué (détails de l'iris et du cristallin flous)
4+	Intense (humeur aqueuse fibrineuse ou « plastique »)

IRIS

L'analyse de l'iris est également un des paramètres de la sémiologie oculaire susceptible d'apporter des éléments d'orientation étiologique au cours des uvéites. Cette analyse comprend la recherche d'une hétérochromie, de zones de transillumination, de nodules dans le stroma irien ou au bord pupillaire (tableau 5-XI).

HÉTÉROCHROMIE

La recherche d'une hétérochromie irienne doit s'effectuer sur des pupilles non dilatées examinées de manière simultanée, avant le



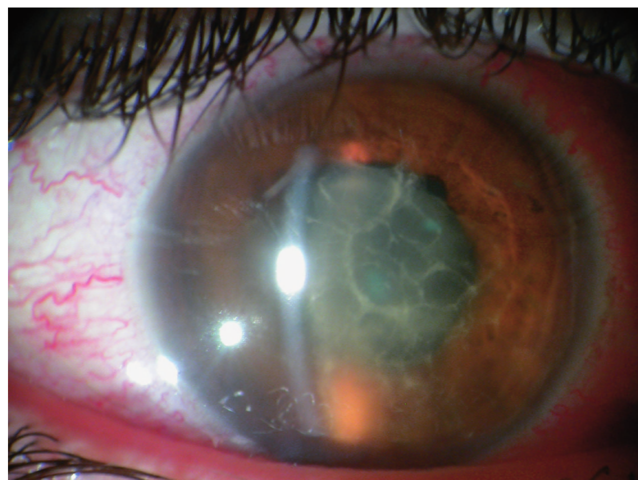


Fig. 5-9 ***Flare 4+.*** *« Bouchon de fibrine » en chambre antérieure.*

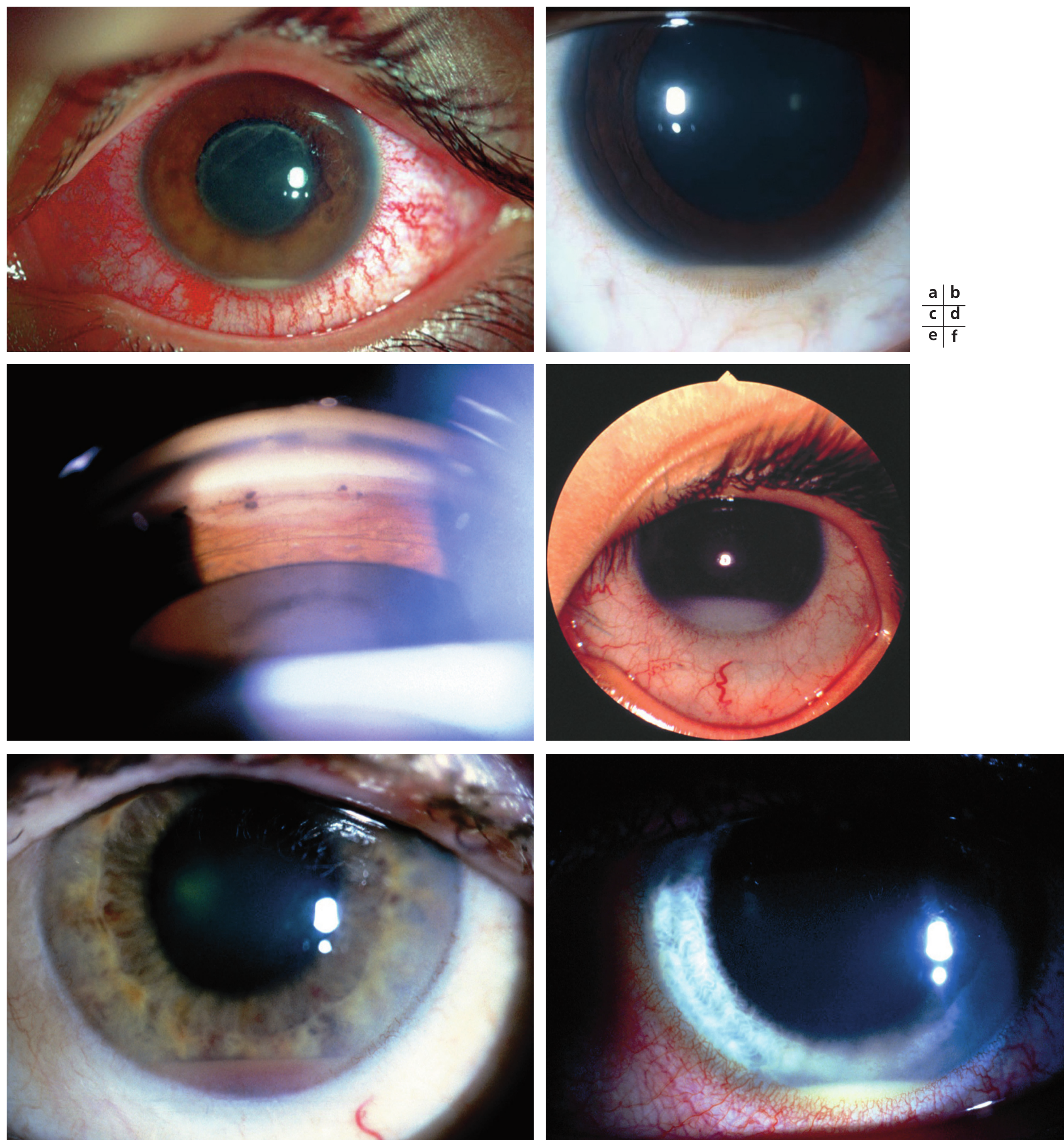


Fig. 5-10 **Hypopions.** **a.** *Hypopion au cours d'une uvéite associée à l'HLA-B27.* **b.** *Hypopion au cours d'une maladie de Behçet.* **c.** *Hypopion discret, visible en gonioscopie.* **d.** *Pseudo-hypopion révélant un rétinoblastome diffus.* **e.** *Hypopion tumoral au cours de l'acutisation d'une leucémie myéloïde chronique.* **f.** *Hypopion au cours d'une uvéite médicamenteuse (rifabutine).*

positionnement du patient devant la lampe à fente. Des hétérochromies discrètes sont plus facilement mises en évidence à la lumière du jour ou avec un éclairage ambiant proche de celle-ci. Au cours de la cyclite de Fuchs, l'iris le plus clair est habituellement celui atteint par la maladie (fig. 5-11). Cette hétérochromie correspond à une atrophie irienne globale, plutôt progressive au cours de la maladie (fig. 5-12) — la comparaison avec d'anciens clichés photographiques des patients peut apporter des éléments établissant cette évolutivité. Chez les patients à iris foncés, l'hétérochromie évocatrice de cyclite de Fuchs peut manquer ou n'apparaître qu'après plusieurs années, parfois après plusieurs décennies d'évolution. Chez les patients à iris très clairs, cette hétérochromie de la cyclite de Fuchs peut également n'apparaître que de manière différée : dans ces cas, chez des patients à iris bleus, l'iris de l'œil atteint peut apparaître plus bleu foncé, l'atrophie irienne progressive laissant apparaître l'épithélium pigmentaire de la face postérieure de l'iris.

ATROPHIE SECTORIELLE

Une atrophie sectorielle de l'iris est parfois évidente, mais elle peut aussi être très discrète et doit donc être recherchée d'une manière systématique visant à détecter une transillumination irienne après

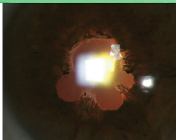




Fig. 5-11 ***Hétérochromie irienne au cours d'une cyclite de Fuchs.*** *L'œil droit est atteint.*

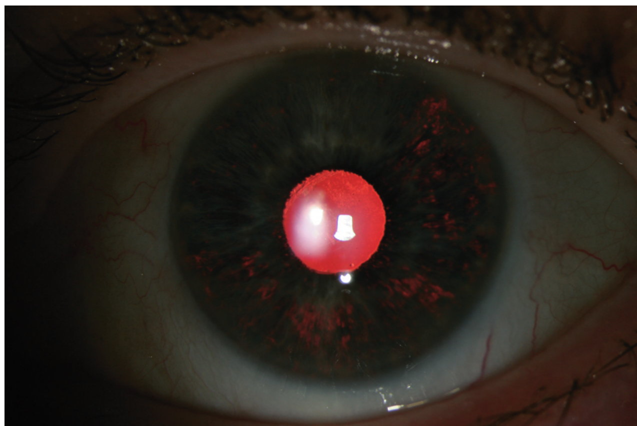


Fig. 5-12 ***Atrophie irienne au cours d'une cyclite de Fuchs.*** *Transillumination irienne diffuse, discrète.*

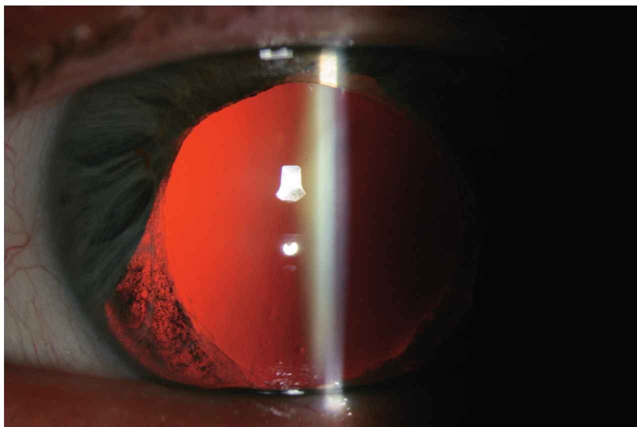
avoir placé le rayon de la lampe à fente au centre de la pupille dans l'axe optique. Cette atrophie sectorielle est très évocatrice d'infection herpétique du segment antérieur. La surface de la zone d'atrophie est d'autant plus vaste que les poussées ont été nombreuses, prolongées et intenses (fig. 5-13). Dans les cas extrêmes, l'atrophie peut intéresser la quasi-totalité de la surface irienne. L'équateur du cristallin est fréquemment visible lorsque celui-ci est en arrière des zones de transillumination. L'atrophie irienne est responsable d'une atonie pupillaire, dont les conséquences peuvent aller d'une déformation discrète à une mydriase aréflexique.

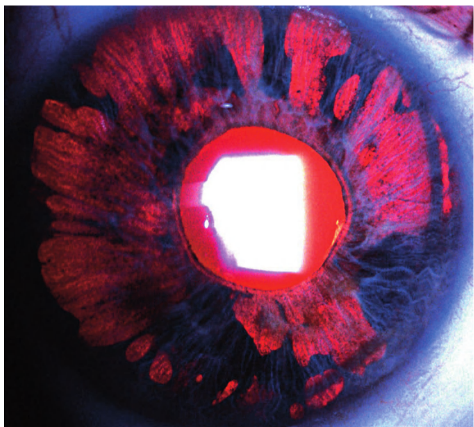
Tableau 5-XI – Critères d'analyse de l'iris au cours des uvéites.

Synéchie(s)	Pas de synéchie
	Unique
	Sur 2 à 4 quadrants, sans risque de blocage pupillaire
	Sur 4 quadrants, avec risque de blocage pupillaire
Transillumination	Absente
	Sectorielle localisée
	Surface équivalente à 1 quadrant complet
	Plus de 1 quadrant
Hétérochromie	Absente
	Douteuse
	Évidente
Nodule(s) du bord pupillaire (Koeppe)	Absent
	Unique
	Multiples
Nodule(s) du stroma irien (Busacca)	Absent
	Unique
	Multiples

SYNÉCHIES IRIDOCRISTALLINIENNES

Les synéchies iridocristalliniennes correspondent à des zones d'adhérence post-inflammatoire entre la face postérieure de l'iris et la cristalloïde antérieure. Leur nombre et leur localisation doivent être reportés sur un schéma lors de chaque examen ou faire l'objet d'un suivi photographique (fig. 5-14). Au cours de certaines uvéites chroniques, les synéchies peuvent se constituer à bas bruit, de manière progressive, sans rougeur ni douleur oculaire. La progression des synéchies pour intéresser la circonférence pupillaire complète expose à un risque de glaucome aigu par blocage pupillaire (fig. 5-15). Ces hypertonies aiguës par blocage pupillaire ne doivent pas être confondues avec des poussées d'inflammation hypertensive. Lorsque les zones synéchiées menacent de s'étendre sur 360°, outre le traitement médical visant à contrôler l'inflammation intraoculaire, une iridectomie périphérique préventive est indiquée (fig. 5-16). Les dépôts de pigment sur la cristalloïde antérieure, correspondant à des synéchies ayant lâché après dilatation pupillaire, ont la même valeur sémiologique que l'observation de synéchies (fig. 5-17).





a | b

Fig. 5-13 ***Atrophie sectorielle de l'iris au cours de segmentites herpétiques.*** **a.** *Atrophie dans un quadrant.* **b.** *Atrophie diffuse.*

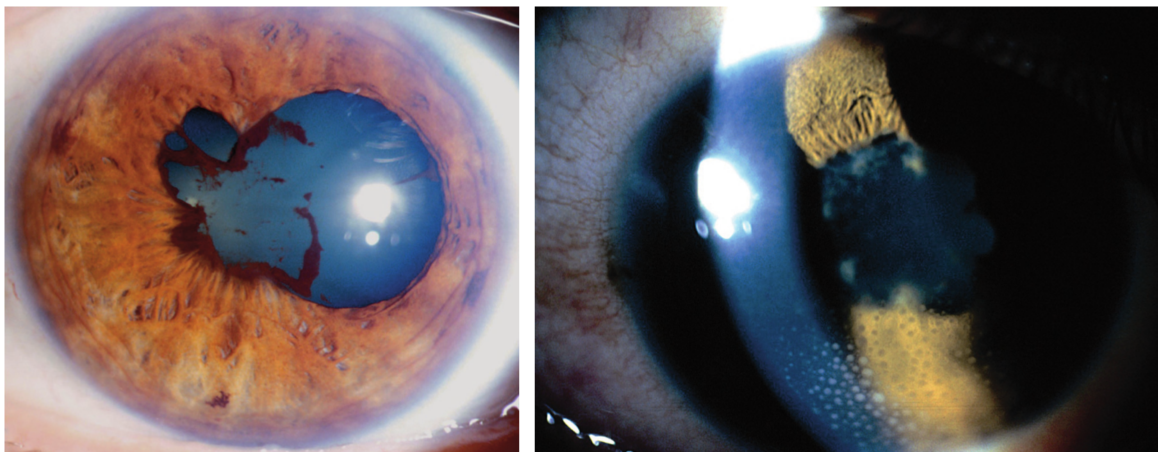


Fig. 5-14 *Synéchies iridocristalliniennes.*

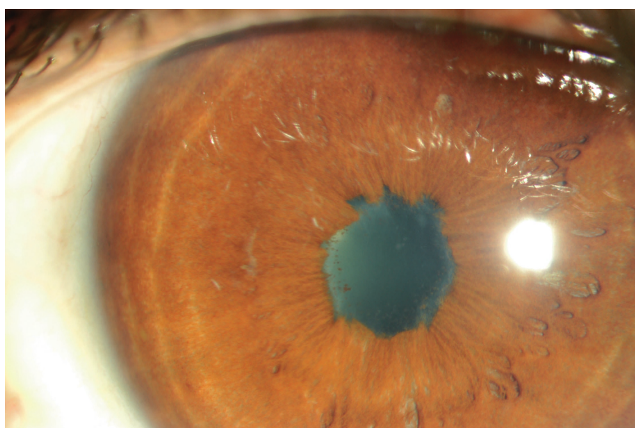


Fig. 5-15 *Séclusion pupillaire en voie de constitution par synéchies sur presque 360°.*

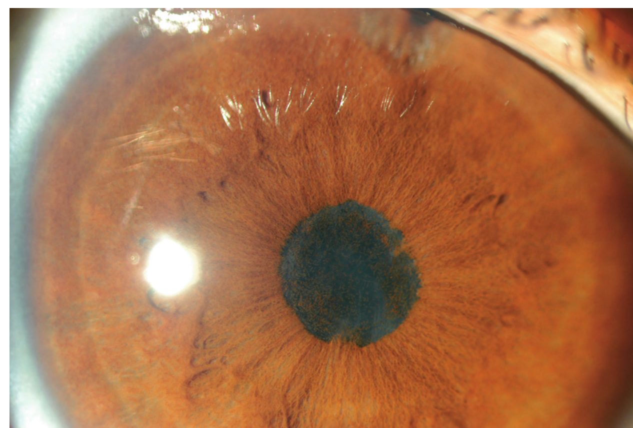


Fig. 5-16 *Iridectomie périphérique préventive sur séclusion pupillaire complète.*

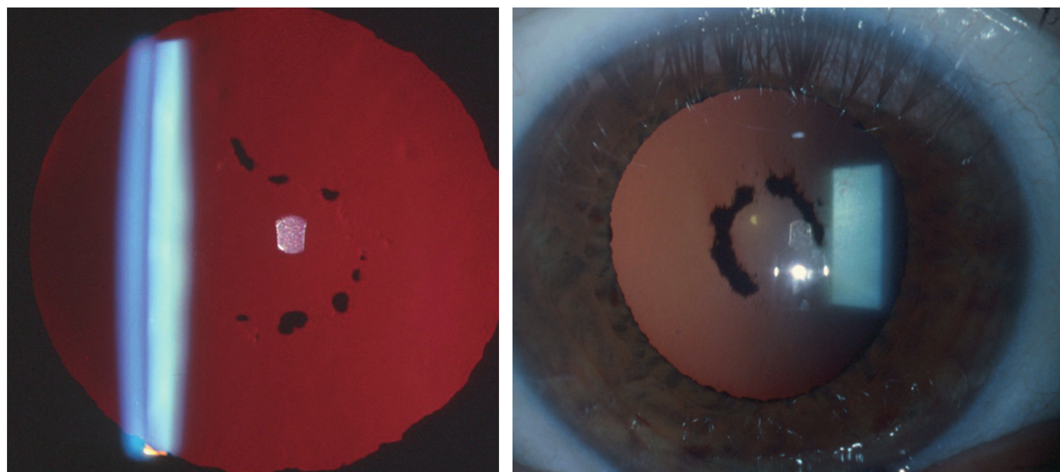
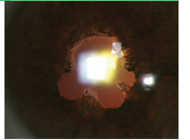


Fig. 5-17 *Dépôts de pigment sur la cristalloïde antérieure.*

NODULES

La présence de nodules iriens doit être recherchée avec attention, avant dilatation pupillaire. Les nodules de Koeppe, localisés au bord pupillaire, sont plus fréquents que les nodules de Busacca, situés dans le stroma irien (fig. 5-18 et 5-19). Exceptionnellement, des nodules similaires peuvent être observés dans l'angle iridocornéen, parfois uniquement visibles en gonioscopie (fig. 5-20). Quelle que soit leur localisation, ces nodules constituent un critère définissant le caractère « granulomateux » de l'uvéite antérieure ; ils sont particulièrement évocateurs de sarcoïdose.



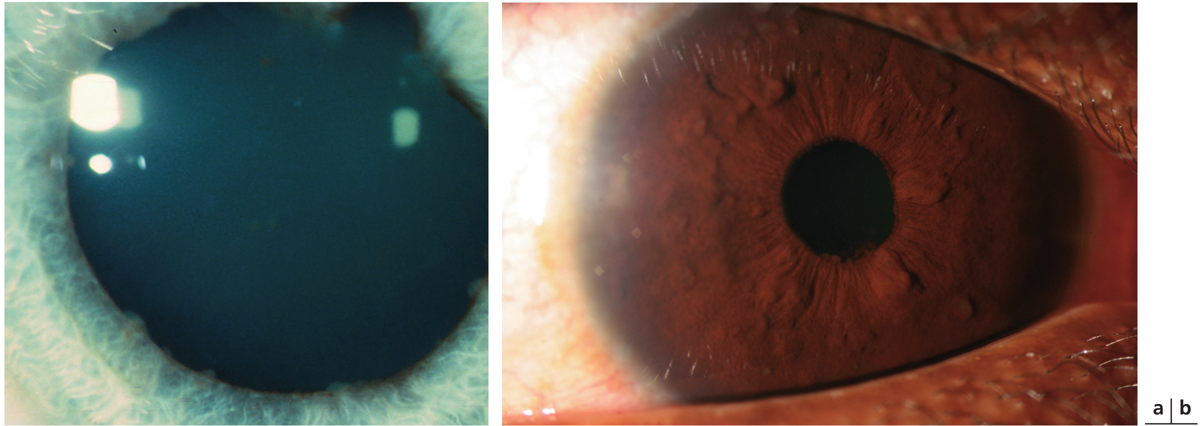


Fig. 5-18 ***Nodules de Koeppe.*** **a.** *Nodules de Koeppe isolés.* **b.** *Nodules de Koeppe associés à des nodules de Busacca.*

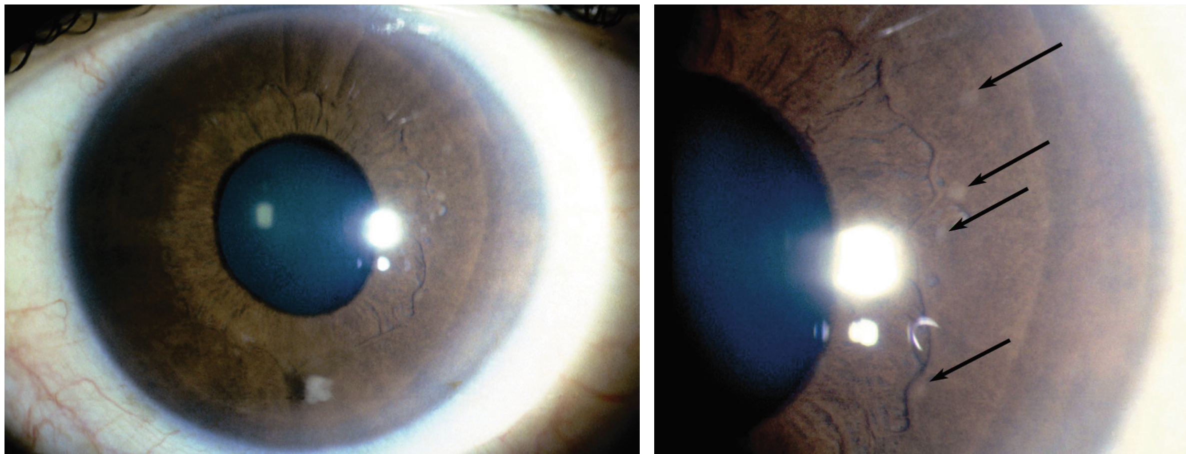


Fig. 5-19 ***Nodules de Busacca.***

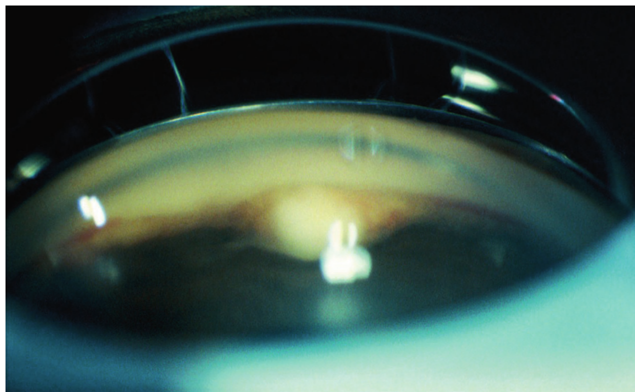


Fig. 5-20 ***Nodule granulomateux de l'angle iridocornéen.***

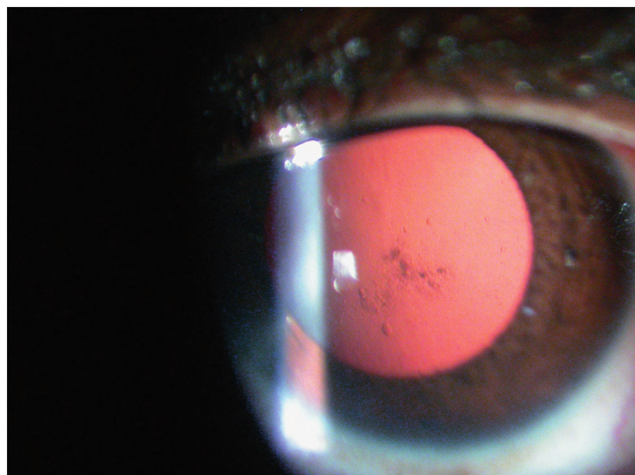


Fig. 5-21 ***Cataracte au cours d'une cyclite de Fuchs.***

CRISTALLIN

Une cataracte peut être la complication de toute inflammation intraoculaire prolongée, ainsi que la conséquence d'une corticothérapie. Cependant, la fréquence et la précocité de l'apparition d'opacités cristalliniennes sont très variables selon la localisation et l'intensité de l'uvéite. Dans l'étiologie des uvéites, la cyclite de Fuchs est une cause de cataractes particulièrement précoces avec, parfois, au minimum desvacuoles cristalliniennes présentes dès l'examen initial (fig. 5-21). Les uvéites antérieures de l'enfant, particulièrement celles compliquant les arthrites idiopathiques juvéniles, sont également rapidement compliquées de cataractes, habituellement sous-capsulaires postérieures. Après certaines poussées d'uvéite antérieure de forte intensité avec *flare* élevé, la face antérieure du cristallin peut être tapissée d'une membrane cyclitique recouvrant partiellement ou totalement l'aire pupillaire et masquant le cristallin (fig. 5-22). Ces membranes tapissant la cristalloïde antérieure peuvent entraîner des baisses d'acuité visuelle importantes, même lorsqu'en arrière les opacités cristalliniennes sont minimes.

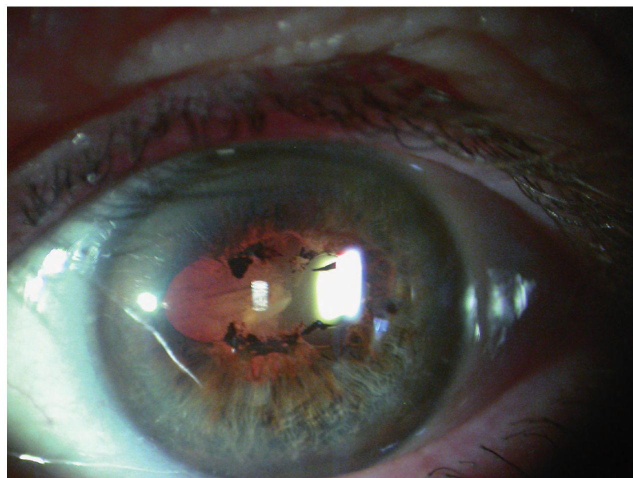


Fig. 5-22 ***Membrane cyclitique dans l'aire pupillaire.***

LASER FLARE METER

La densité cellulaire est appréciée cliniquement par le phénomène de Tyndall, tandis que le *flare* traduit l'augmentation du taux de protéines dans l'humeur aqueuse. Le développement de méthodes permettant une quantification standardisée de ces phénomènes a été un objectif poursuivi de longue date. Utilisé en ophtalmologie depuis 1988, le *laser flare meter* a été conçu dans ce but.

Conception du *laser flare meter*

L'appareil comprend :
– une lampe à fente ;
– un laser diode (Kowa *FM-500*) ;
– un photomultiplicateur ;
– un ordinateur.

Le rayon laser est projeté dans la chambre antérieure, la diffraction du rayon est détectée dans une fenêtre d'échantillonnage par un photomultiplicateur. Pour la mesure du *flare*, le rayon laser balaye verticalement la fenêtre de lecture sur 0,6 mm. Deux valeurs de bruit de fond sont enregistrées pour chaque mesure. La valeur du *flare*, exprimée en photons par milliseconde (ph/ms), est calculée après soustraction du bruit de fond moyen.

Rôle de l'opérateur

La validité de chaque mesure doit être vérifiée par l'opérateur. Un écart inférieur à 15 % entre les deux valeurs de bruit de fond enregistrées lors de chaque mesure est nécessaire pour que celle-ci soit fiable. Les mesures sont répétées (en général de cinq à quinze fois par œil) et le résultat final exprimé par l'ordinateur est la moyenne (et la déviation standard) des résultats. L'opérateur a la possibilité de sélectionner ou d'éliminer chaque résultat individuel pour le calcul de la valeur finale. Pour être interprété en toute rigueur, les résultats doivent donc :
– être le fruit de mesures effectuées par un opérateur entraîné ;
– préciser le nombre de mesures individuelles ayant servi de base au calcul de la mesure finale ;
– préciser quels ont été les critères éventuels de rejet de certaines mesures individuelles ;
– toujours comporter la valeur de la déviation standard.

Corrélation entre les valeurs mesurées et la concentration protéique dans l'humeur aqueuse

Études *in vitro*

Les travaux *in vitro* ont montré les relations linéaires suivantes :

Log (Concentration en albumine [mg/dl]) = 1,35 × Log (ph/ms) + 0,2

et

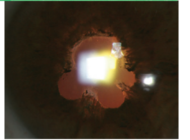
Log (Concentration en IgG [mg/dl]) = 1,23 × Log (ph/ms) – 0,17.

Quelle que soit la protéine considérée, la corrélation entre la concentration protéique et le résultat en ph/ms est significative (p = 0,0001).

Études *in vivo*

Les études ont été réalisées en comparant des mesures au *laser flare meter* réalisées immédiatement avant une intervention pour cataracte, avec la concentration protéique de l'humeur aqueuse prélevée par ponction de chambre antérieure en début d'intervention. De même que pour les expériences *in vitro*, la corrélation entre les mesures biochimiques et les mesures au *laser flare meter* a été établie avec p = 0,0001. La relation suivante a été établie :

Log (Concentration totale en protéines [mg/dl]) = 1,01 × Log (ph/ms) + 0,4.



Reproductibilité des mesures

Le coefficient de reproductibilité entre deux mesures consécutives chez un même sujet est estimé entre 7,3 % et 12,5 %.

Valeurs normales

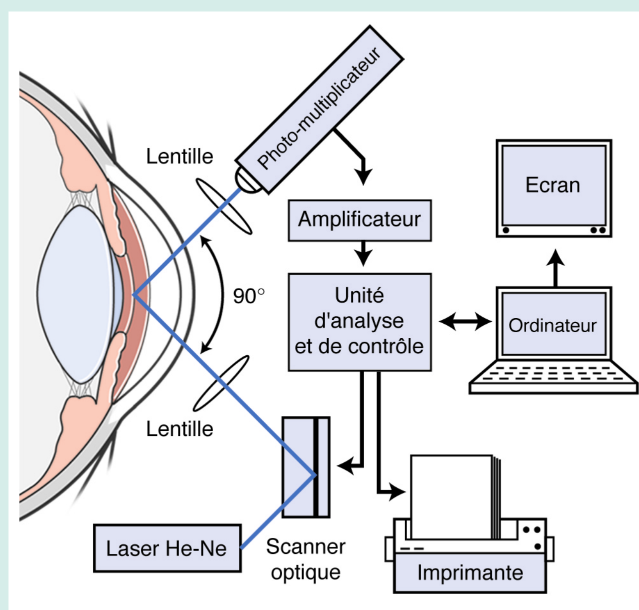
Les études systématiques d'yeux normaux par le *laser flare meter* rapportent une moyenne située aux environs de 4 ph/ms. Une augmentation discrète mais significative du *flare* est notée avec l'âge. Aucune différence significative n'a été notée selon la couleur de l'iris. La dilatation pupillaire (tropicamide 1 %) entraîne une discrète diminution du *flare* ; à l'inverse, la pilocarpine augmente le *flare* de manière dose-dépendante. En pratique, la plupart des opérateurs mesurent le *flare* trente minutes à une heure après dilatation pupillaire.
Le seuil au-delà duquel les valeurs sont considérées comme anormales est fixé en général à 8 ph/ms.

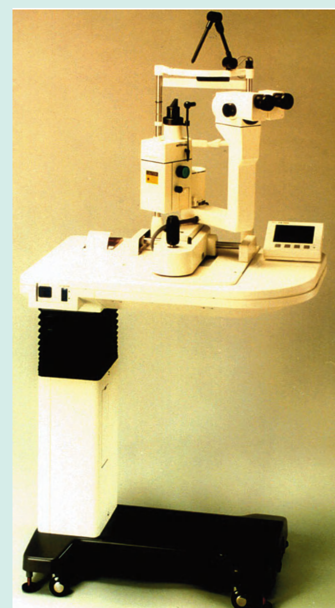
Laser flare meter et fluorophotométrie

La fluorophotométrie a été une méthode de référence pour l'évaluation de la barrière hémato-aqueuse. L'intégrité de cette barrière est mesurée pour une molécule de faible poids moléculaire (fluorescéine) dans le cas de la fluorophotométrie, pour les protéines dans le cas du *laser flare meter*. La durée de l'examen de fluorophotométrie, la nécessité d'une administration de fluorescéine, l'impossibilité de répéter l'examen de manière dynamique sont autant de désavantages par rapport à l'examen au *laser flare meter*.

Application aux uvéites

Au cours des uvéites antérieures aiguës, l'élévation du *flare* est très significative. À l'opposé, la cyclite hétérochromique de Fuchs se distingue par une élévation très modérée ou nulle du *flare*. Les uvéites strictement postérieures n'entraînent pas d'élévation du *flare*. L'intérêt pratique essentiel du *laser flare meter* est le suivi de l'inflammation en chambre antérieure. Lors du traitement par bolus intraveineux de méthylprednisolone des uvéites sévères, une diminution moyenne de 47 % de la valeur du *flare* a été rapportée dès le troisième jour. L'intensité et la durée du traitement anti-inflammatoire, en particulier local, peuvent être adaptées selon les valeurs du *flare*.





Laser flare meter. Lectures proposées

El-Maghraby A, Marzouki A, Matheen TM *et al*. Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurements as an objective method of assessing intraocular inflammation. *Arch Ophthalmol* 1992, *110* : 960-962.
Guex-Croisier Y, Pittet N, Herbort CP. Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intra-ocular inflammation in uveitis. *Ophthalmology* 1994, *101* : 728-735.
Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ *et al*. Laser flare-cell photometry : methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 27-47.
Lautier-Frau M, Gregoire-Cassoux N, Hannouche D *et al*. Mise en évidence de l'efficacité des bolus de corticoïdes par le laser flare meter. *Ophtalmologie* 1994, *8* : 360-363.
Ohara K, Okubo A, Miyazawa A *et al*. Aqueous flare and cell meter in iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 487-488.
Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T *et al*. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 1988, *32* : 132-142.
Shah SM, Spalton DJ, Smith SR. Measurements of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 348-352.
Shah SM, Spalton DJ, Taylor JC. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, *33* : 2878-2884.
Shah SM, Spalton DJ, Allen RJ *et al*. A comparison of the laser flare cell meter and fluorophotometry in assessment of the blood-aqueous barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 3124-3130.

***Principe* du laser *flare meter*.**

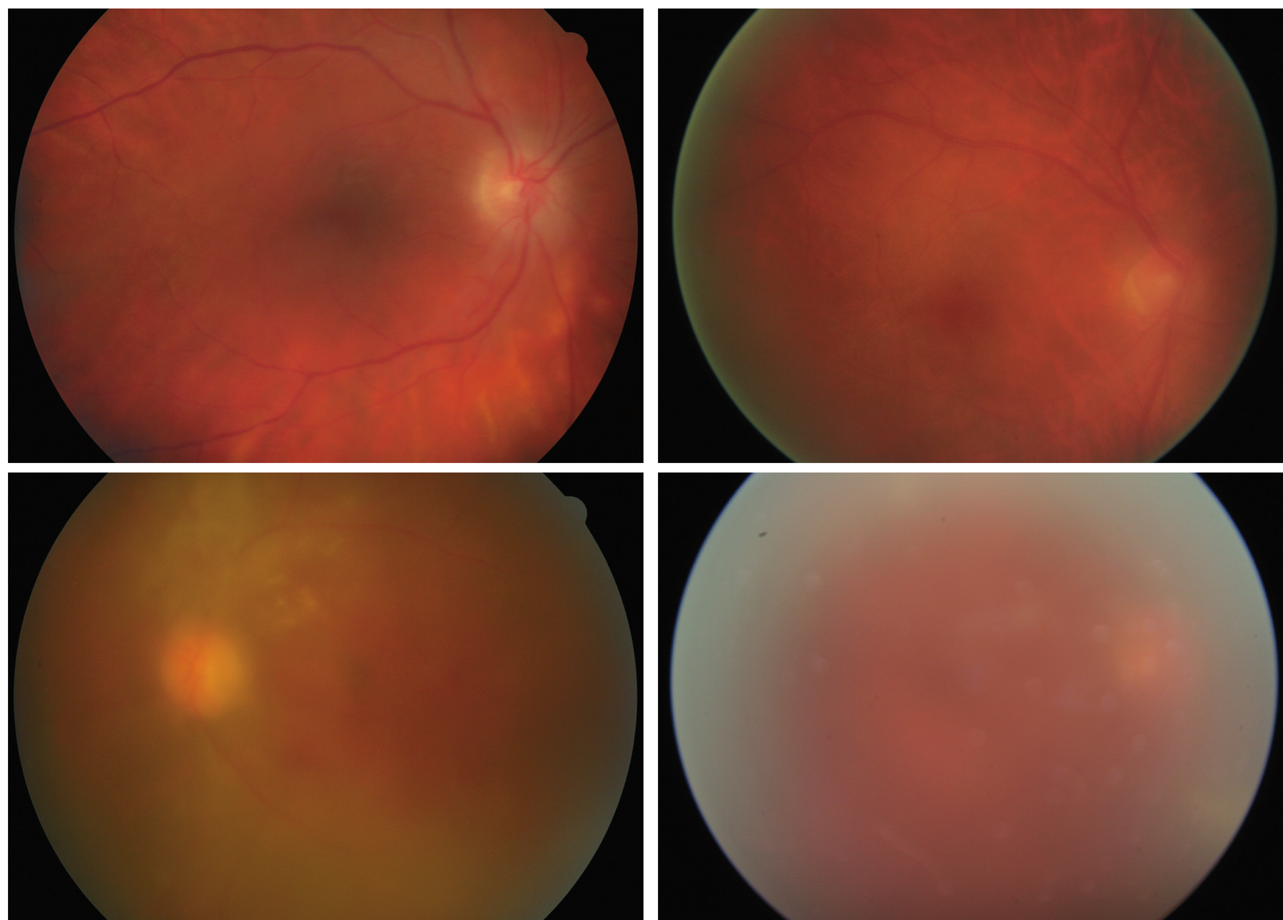


Fig. 5-23 ***Haze vitréen.*** **a.** *Haze 1+.* **b.** *Haze 2+.* **c.** *Haze 3+.* **d.** *Haze 4+.*

Sémiologie du segment postérieur

VITRÉ

L'analyse du vitré porte, comme celle de l'humeur aqueuse, d'une part sur sa cellularité, d'autre part sur son trouble global, ou *haze*, en rapport avec une augmentation du taux de protéines dans le vitré. Une cotation standardisée du *haze* est utilisée, comme celle du *flare* en chambre antérieure ; cette cotation repose sur la comparaison entre la transparence avec laquelle le fond d'œil est observé et des photographies de référence (fig. 5-23). En revanche, il n'existe pas de consensus international pour la cotation de la cellularité vitréenne. Celle-ci peut être appréciée dans le vitré, mais également dans sa phase liquide en arrière d'un décollement postérieur du vitré. Après une phase inflammatoire avec augmentation de la cellularité vitréenne, un aspect de tyndall pigmenté intravitréen est susceptible de persister. De même, des opacités fibrillaires vitréennes peuvent continuer à être observées, alors que l'inflammation active est résolutive. Ces particularités sont à l'origine des difficultés à établir une cotation de la cellularité vitréenne. Plusieurs causes de pseudo-uvéite (tableau 5-I) peuvent par ailleurs être responsables d'opacités vitréennes (fig. 5-24). Dans les cas de lymphomes endoculaires, la discordance entre une cellularité vitréenne particulièrement dense et l'absence d'œdème maculaire ou de signes de vascularites rétiniennes inflammatoires constitue un élément devant faire suspecter le diagnostic.

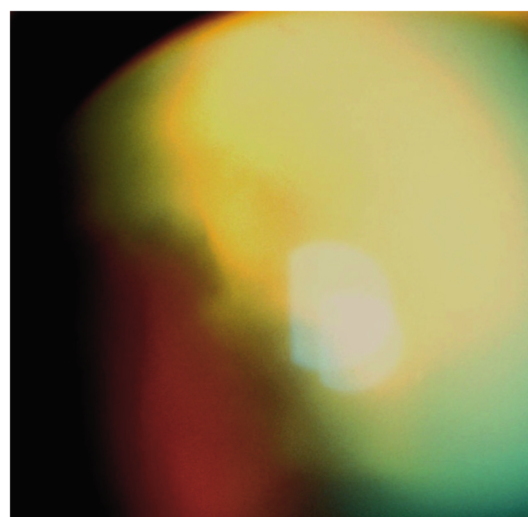
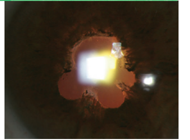


Fig. 5-24 ***Opacités vitréennes par pseudo-uvéite.***

ATTEINTES INFLAMMATOIRES VASCULAIRES RÉTINIENNES

Les atteintes inflammatoires rétiniennes peuvent être visibles à l'examen du fond d'œil sous forme d'engainements blanchâtres ou n'être détectées que par l'angiographie fluorescéinique (fig. 5-25 et 5-26). Bien que le terme de « vascularite » réponde



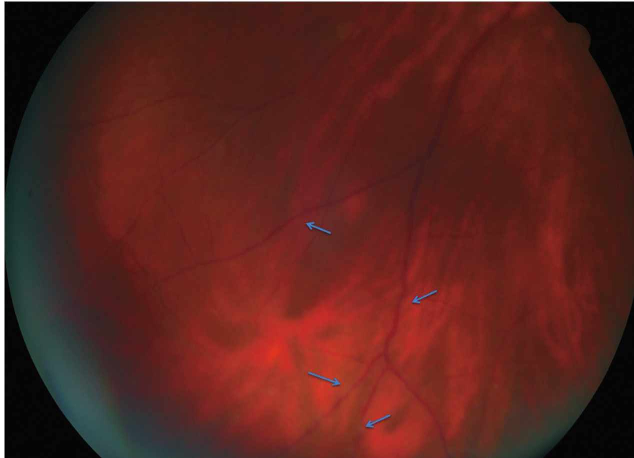


Fig. 5-25 ***Engainements vasculaires visibles à l'examen du fond d'œil.***

à une définition anatomopathologique, celui est utilisé dans le domaine de l'inflammation intraoculaire dès lors qu'une hyperfluorescence anormale des parois vasculaires rétiniennes est observée en angiographie. Selon l'étiologie, une grande diversité de ces vascularites rétiniennes peut être observée et des critères d'analyse précis doivent être recueillis (tableau 5-XII). En particulier, les vascularites artérielles rétiniennes, plus rares que les atteintes veineuses, sont restreintes à certaines causes d'uvéite, dont la maladie de Behçet ou les nécroses rétiniennes aiguës (ARN, *Acute Retinal Necrosis*).

L'intensité des vascularites rétiniennes est variable. Leur traduction angiographique va d'une simple hyperfluorescence des parois vasculaires aux temps tardifs jusqu'à des diffusions massives s'étendant à distance des vaisseaux. Cependant, à ce jour, aucun consensus international ne permet de standardiser une cotation de l'intensité des vascularites rétiniennes. Un œdème maculaire peut être la conséquence directe de diffusions intenses à partir de vascularites intéressant les gros vaisseaux du pôle postérieur (fig. 5-27).

Des occlusions veineuses ou artérielles peuvent être la conséquence des vascularites rétiniennes. En présence de tableaux d'occlusion veineuse avec hémorragies diffuses au fond d'œil, l'origine inflammatoire de la vascularite peut ne pas être évidente. Des zones de « rétinite » ischémique peuvent également compliquer des vascularites rétiniennes, notamment lors de l'atteinte d'artères rétiniennes de petit calibre, comme dans la maladie de Behçet (fig. 5-28). Enfin, des ischémies rétiniennes périphériques diffuses, fréquemment sur 360°, parfois avec arrêt net de la vascularisation rétinienne, peuvent être observées. Ainsi, au cours de la maladie de Eales, les vascularites rétiniennes sont associées à une ischémie périphérique dont les caractéristiques peuvent être semblables à celles observées au cours des hémoglobinopathies (fig. 5-29). L'ischémie peut être d'installation progressive ou aiguë, en particulier au cours des rétinites nécrosantes à virus de la famille herpétique (ARN, *Acute Retinal Necrosis) (fig. 5-30)*.

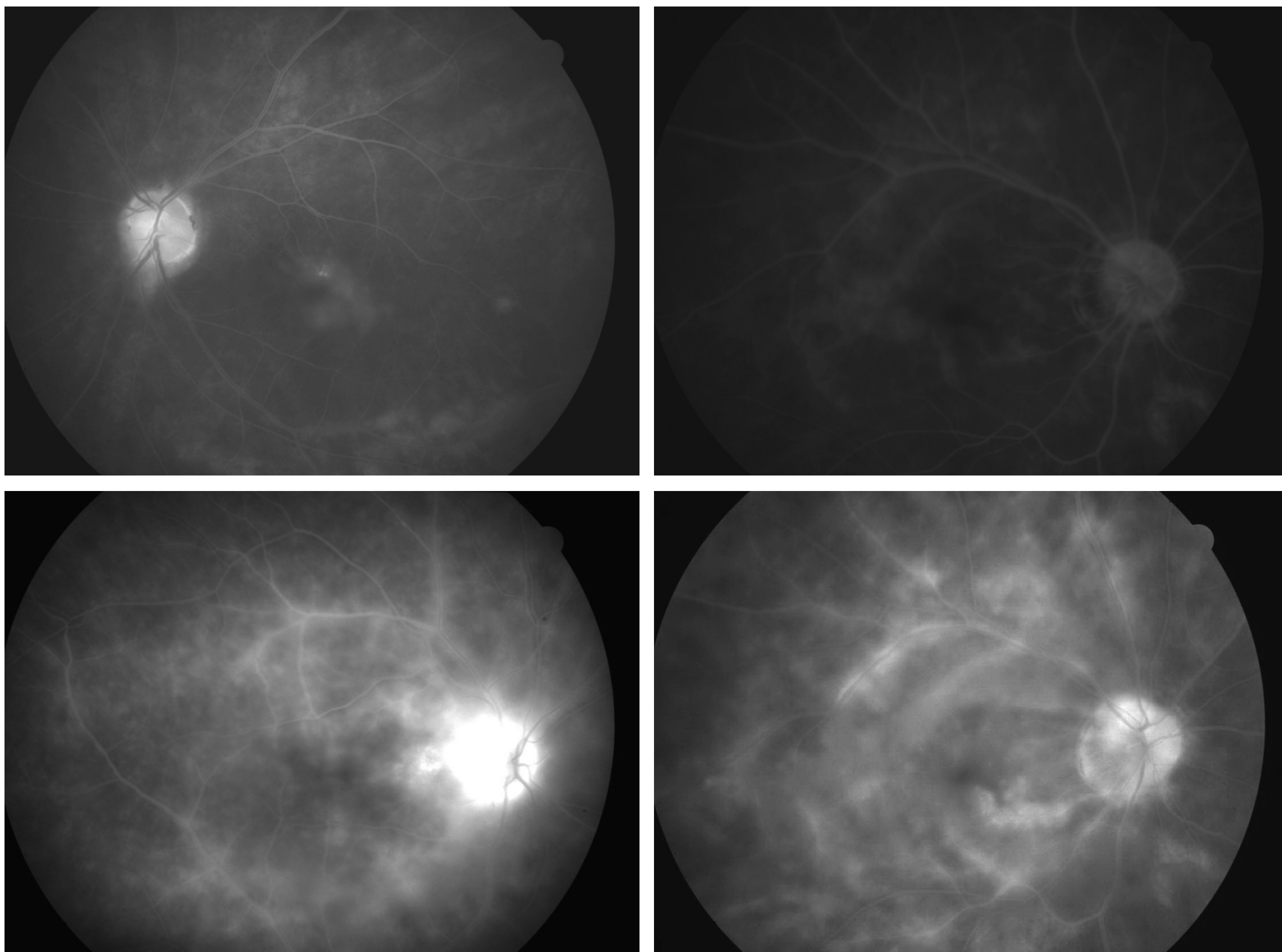


Fig. 5-26 ***Vascularites rétiniennes analysées en angiographie fluorescéinique.*** **a.** *à* **d.** *Intensité et diffusions périvasculaires croissantes de 1 à 4+.*

a | b
c | d

Tableau 5-XII – Critères d'analyse des vascularites rétiniennes.

Type de vaisseaux atteints	Artères
	Veines
	Mixte (artères et veines)
Calibre et localisation antéro-postérieure des vaisseaux atteints	Gros vaisseaux du pôle postérieur
	Moyenne périphérie
	Extrême périphérie
	Diffus
Nombre de quadrants atteints	1 à 4
Intensité des vascularites	Imprégnation discrète des parois vasculaires (*visible uniquement aux temps tardifs de l'angiographie*)
	Imprégnation nette des parois vasculaires (*visible dès les temps précoces ou intermédiaires de l'angiographie*)
	Diffusion de la fluorescéine au bord des parois vasculaires
	Diffusion massive de la fluorescéine à plus d'un demi-diamètre papillaire du bord des parois vasculaires
Retentissement maculaire	Œdème
	Ischémie
Occlusions vasculaires	Occlusions artérielles
	Occlusions veineuses
Territoires ischémiques	Zones ischémiques focales
	Ischémie périphérique diffuse

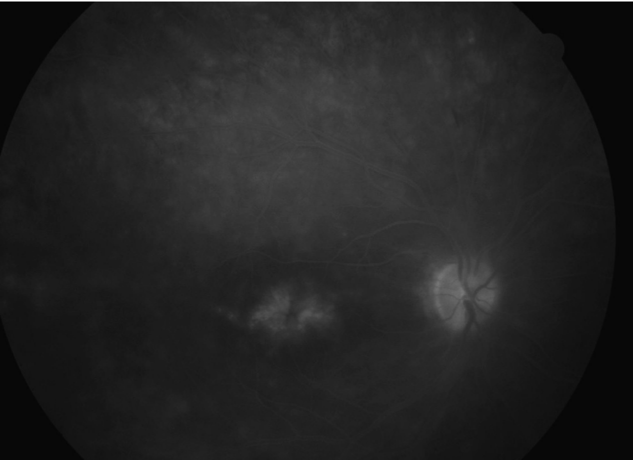


Fig. 5-27 ***Vascularites rétiniennes au pôle postérieur compliquées d'œdème maculaire.***

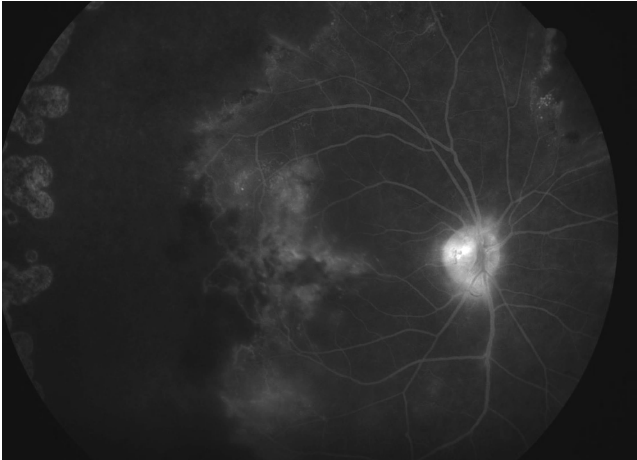


Fig. 5-29 ***Vascularites et ischémie rétinienne au cours de la maladie de Eales.***

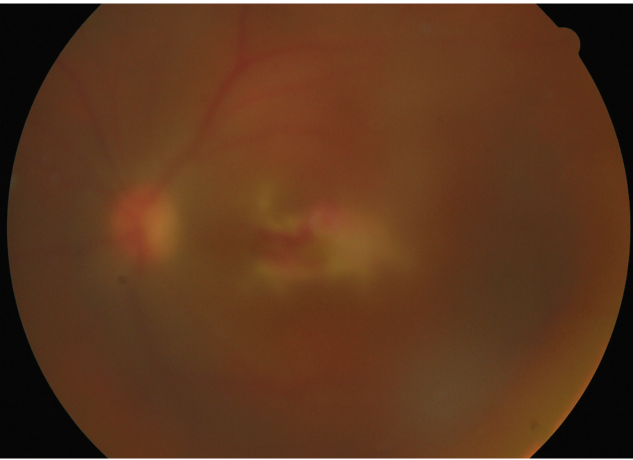


Fig. 5-28 ***Zone focale de vascularite ischémique au cours de la maladie de Behçet.***

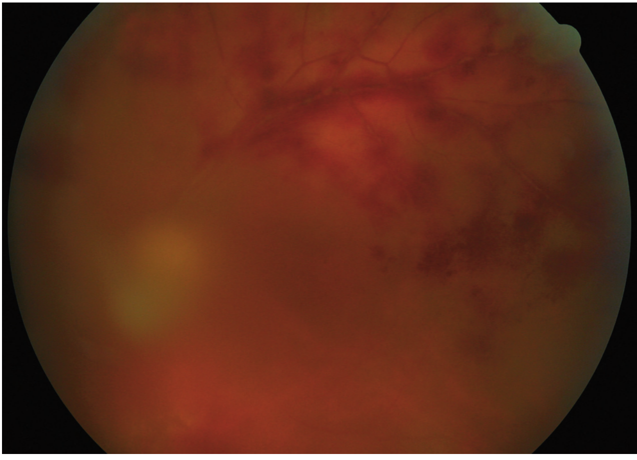
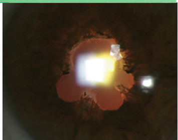


Fig. 5-30 ***Ischémie rétinienne aiguë au cours d'une rétinite nécrosante** (ARN,* Acute Retinal Necrosis*).*



LÉSIONS RÉTINIENNES OU CHORIORÉTINIENNES SPÉCIFIQUES

Le simple examen du fond d'œil est susceptible de permettre le diagnostic d'un grand nombre d'uvéites postérieures. Les critères diagnostiques sont le nombre de lésions, leur localisation et leur aspect (tableau 5-XIII). Cependant, une grande hétérogénéité des présentations, y compris pour une étiologie donnée, complique fréquemment l'analyse. Ainsi, pour une étiologie donnée, telle que la toxoplasmose oculaire, la lésion caractéristique passe d'un aspect blanc crémeux à la phase active, à un aspect pigmenté et/ou atrophique à la phase cicatricielle (fig. 5-31). De même, au cours de la choriorétinopathie de type *birdshot*, les taches caractéristiques de la maladie peuvent avoir des présentations variables, selon leur taille, leur nombre et leur contraste par rapport au reste du fond d'œil. Pour chaque type d'uvéite postérieure, les spécificités des lésions du fond d'œil sont détaillées dans la troisième et la quatrième partie de ce livre.



Fig. 5-31 ***Toxoplasmose oculaire.*** *Foyer blanc actif, satellite de lésions maculaires pigmentées cicatricielles.*

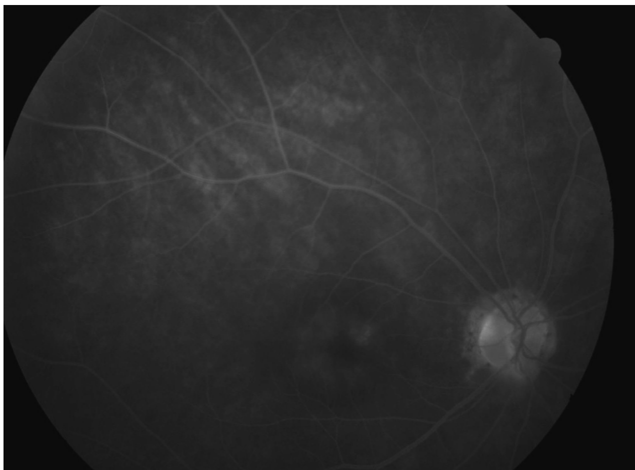
Tableau 5-XIII – Critères d'analyse des lésions du fond d'œil au cours des uvéites postérieures.

Quantité	Lésion unique
	Lésions multiples
Localisation antéro-postérieure	Périphérique
	Pôle postérieur
	Maculaire
	Péripapillaire
Profondeur de la (des) lésion(s)	Choroïdiennes
	Rétiniennes profondes
	Intrarétiniennes
	Rétiniennes superficielles
Couleur de la (des) lésion(s)	Blanche, « crémeuse »
	Atrophique, pigmentée
Surface de la (des) lésion(s)	< 1 diamètre papillaire,
	≥ 1 diamètre papillaire

ŒDÈME MACULAIRE

L'œdème maculaire est l'élément essentiel engageant le pronostic visuel au cours des uvéites. Celui-ci peut survenir lors d'une atteinte primitive de la macula par un processus lésionnel ou par contiguïté, autour de vascularites du pôle postérieur, d'une inflammation vitréenne ou même d'une uvéite antérieure avec rupture prolongée de la barrière hémato-aqueuse.

Une quantification standardisée de l'œdème maculaire a été définie selon une analyse en angiographie fluorescéinique, en quantifiant le degré de diffusion périfovéolaire du colorant (tableau 5-XIV et fig. 5-32). Cependant, l'analyse en OCT supplante désormais l'analyse angiographique pour l'évaluation de l'œdème maculaire (tableau 5-XV). Celui-ci est quantifié selon l'épaisseur de la rétine au point de fixation, l'épaisseur moyenne dans les 1 mm centraux ou dans les autres zones analysées, ainsi que par le volume maculaire (exprimé en mm^3) estimé dans les 6 mm centraux. Cette mesure de volume est moins sensible à un décentrement de la fixation lors de l'examen, particulièrement fréquent chez les patients avec une acuité visuelle basse. L'existence de différents



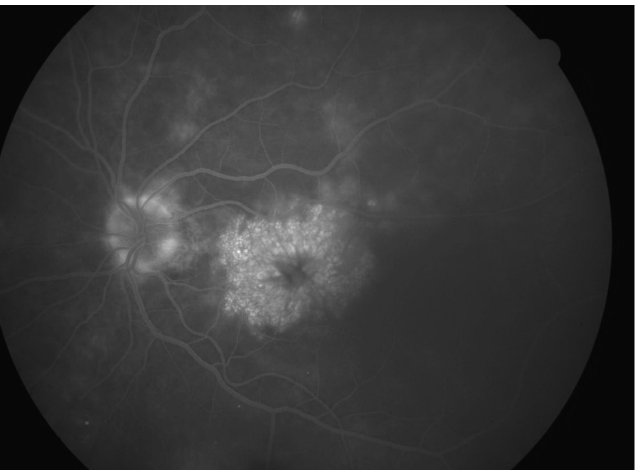


Fig. 5-32 ***Analyse angiographique de l'œdème maculaire au cours d'uvéites.*** **a.** *Œdème maculaire de grade 2.* **b.** *Œdème maculaire de grade 4.* a | b

Tableau 5-XV – Critères d'analyse de l'œdème maculaire en OCT.

Type de machine utilisée		
Analyse quantitative	Épaisseur au point de fixation	
	Épaisseur moyenne dans les 1 mm centraux	
	Volume fovéolaire dans les 6 mm centraux	
Analyse qualitative	Type d'œdème maculaire	Cystoïde
		Diffus
	Troisième ligne hautement réflective (au niveau des photorécepteurs)	Présente
		Partiellement présente
		Absente
	Membrane épimaculaire associée	Pas de membrane
		Membrane adhérente à la rétine
		Membrane partiellement adhérente à la rétine
		Membrane détachée du plan rétinien

modèles d'OCT rend désormais difficile la définition de valeurs normatives comparables d'un appareil à un autre. Pour chaque machine, la déviation par rapport aux valeurs normales peut être définie à partir de l'étude d'une population témoin. Peut ainsi être considérée comme anormale toute mesure située au-delà du 95e percentile de l'épaisseur rétinienne moyenne mesurée dans une population de sujets témoins d'une tranche d'âge correspondante.

Outre l'analyse quantitative de l'épaisseur maculaire, une analyse qualitative de la macula est indispensable. Sur l'OCT *Stratus* (Carl Zeiss SA), la visualisation d'une ligne présumée correspondre à la jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs à une valeur pronostique : l'absence de cette ligne est associée à une acuité visuelle diminuée.

ATROPHIE MACULAIRE

Une diminution de l'épaisseur maculaire par atrophie peut être l'aboutissement de tout processus inflammatoire chronique intéressant le segment postérieur. À un œdème maculaire uvéitique prolongé peut faire suite une atrophie, constituant une séquelle fréquemment observée à la phase post-inflammatoire des uvéites. Cette atrophie est associée à un pronostic visuel défavorable, avec une chute irréversible de l'acuité visuelle correspondant à des dégâts structurels définitifs au niveau maculaire. La figure 5-33 illustre de manière théorique la corrélation entre épaisseur maculaire et acuité visuelle dans un contexte d'uvéite. La pente de la courbe de diminution de l'acuité visuelle par atrophie est plus abrupte que celle observée en cas d'œdème. Enfin, dans certains cas, un œdème peut compliquer une atrophie débutante, donnant ainsi l'illusion d'une pseudo-normalité maculaire.

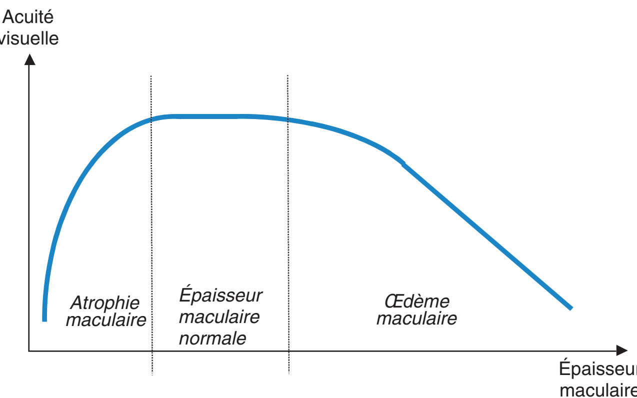


Fig. 5-33 ***Corrélations théoriques entre épaisseur maculaire et acuité visuelle.***

NÉOVASCULARISATION SOUS-RÉTINIENNE MACULAIRE

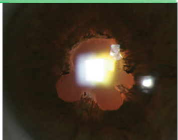
La néovascularisation sous-rétinienne maculaire est une complication potentielle de certaines étiologies d'uvéite postérieure. Sa fréquence est très variable, allant de quelques cas occasionnels au cours de la choriorétinopathie de type *birdshot* à la majorité des cas au cours des syndromes de choroïdite multifocale et panuvéite (fig. 5-34). Des uvéites de causes infectieuses, dont la toxoplasmose avec foyer de localisation maculaire, peuvent également se compliquer de néovascularisation.

MEMBRANES ÉPIRÉTINIENNES

L'inflammation intravitréenne prolongée constitue un important facteur de risque de développement d'une membrane épirétinienne. Les uvéites intermédiaires chroniques sont l'une des formes d'uvéites pour laquelle cette complication est le plus fréquemment observée. La présence d'une membrane épirétinienne peut rendre difficile l'évaluation d'un œdème maculaire en OCT ou masquer une atrophie rétinienne (fig. 5-35). Par ailleurs, les membranes épirétiniennes peuvent pérenniser, par elles-mêmes, un œdème maculaire ou/et des diffusions périfovéolaires, même après la résolution de la phase inflammatoire d'une uvéite.

Tableau 5-XIV – Classification des degrés d'œdème maculaire en angiographie fluorescéinique (d'après : Yannuzzi, 1984 ; Spaide, 1993).

Grade	Analyse en angiographie fluorescéinique
0	Absence de diffusion de la fluorescéine
1	Diffusion périfovéolaire de la fluorescéine sur moins de 360°
2	Diffusion périfovéolaire de la fluorescéine sur 360°, mais moins de 1 diamètre papillaire
3	Diffusion périfovéolaire de la fluorescéine sur 360°, sur 1 à 1,5 diamètre papillaire
4	Diffusion intense maculaire sur 360° et plus de 1,5 diamètre papillaire



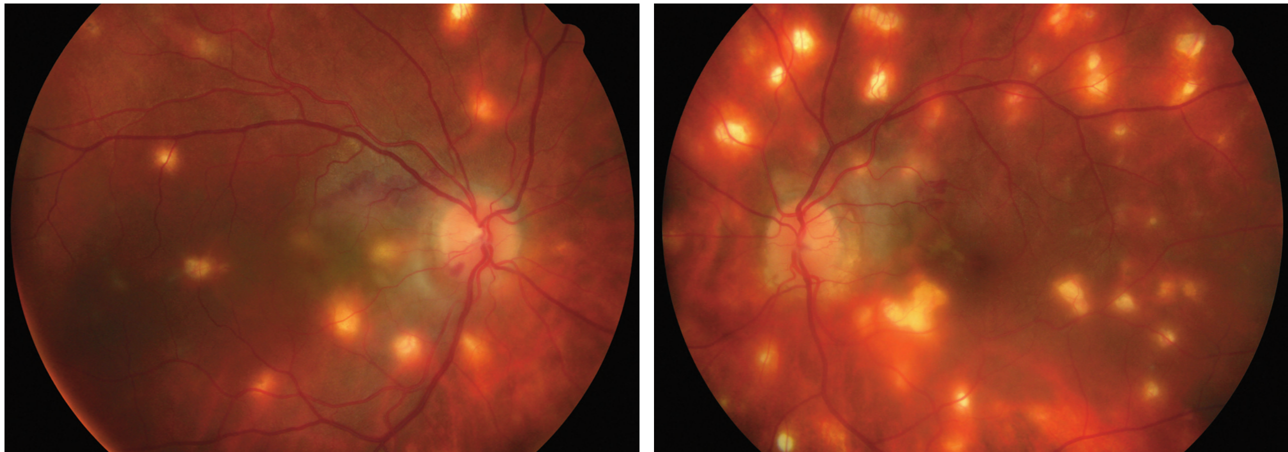


Fig. 5-34 ***Choroïdite multifocale compliquée de néovascularisation sous-rétinienne maculaire.***

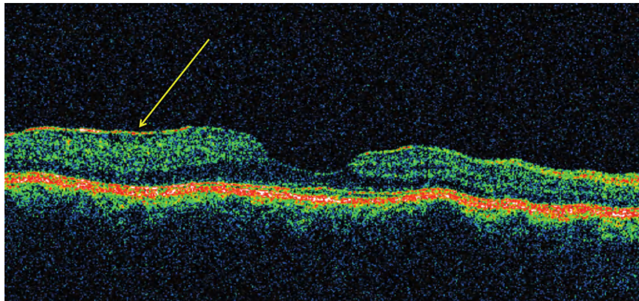


Fig. 5-35 ***Membrane épirétinienne.***

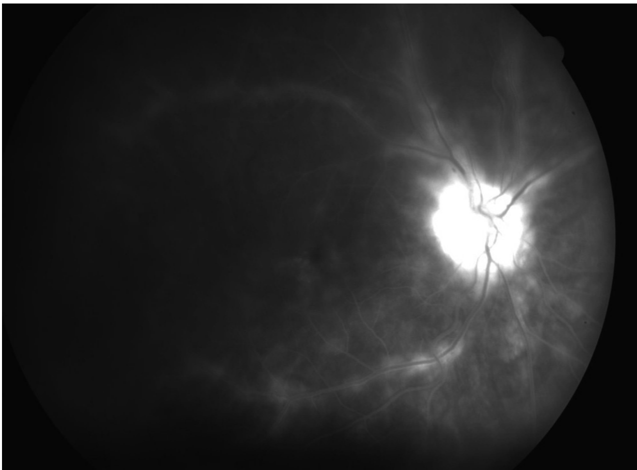


Fig. 5-36 ***Œdème papillaire.***

ŒDÈME PAPILLAIRE

Un œdème papillaire peut être observé dans tous les contextes d'uvéite postérieure ou par contiguïté en cas d'uvéite intermédiaire, voire d'uvéite antérieure prolongée. En outre, certaines causes d'uvéite, telles que la maladie de Behçet, peuvent être associées de manière primaire à une neuropathie optique, directement responsable d'un œdème papillaire lorsque la neuropathie est antérieure. Bien que l'OCT permette une évaluation de l'œdème, l'angiographie fluorescéinique reste la méthode la plus utilisée pour quantifier l'œdème papillaire (fig. 5-36). Il n'existe cependant pas de classification permettant de quantifier de manière standardisée l'œdème papillaire. Celui-ci est évalué selon son retentissement fonctionnel, selon l'intensité de la diffusion de la fluorescéine, dans les formes les plus sévères selon le retentissement sur les vaisseaux rétiniens (tableau 5-XVI).

Tableau 5-XVI – Évaluation d'un œdème papillaire au cours des uvéites.

Analyse angiographique	Hyperfluorescence minime : découverte angiographique
	Hyperfluorescence modérée : diffusions à distance de la papille (≤ 1 diamètre papillaire du bord de la papille)
	Hyperfluorescence majeure : diffusions au-delà de 1 diamètre papillaire du bord de la papille
Analyse en OCT	
Retentissement sur la vascularisation rétinienne	Absent
	Dilatations veineuses rétiniennes simples
	Dilatations veineuses rétiniennes avec préthrombose ou thrombose
Évaluation du retentissement fonctionnel	Pas de retentissement
	Élargissement de la tache aveugle
	Baisse d'acuité visuelle

Caractère « granulomateux » d'une uvéite

L'analyse d'une inflammation intraoculaire selon sa présentation « granulomateuse » ou « non granulomateuse » constitue un des modes de classification les plus anciens des uvéites. Le caractère « granulomateux » de l'uvéite est défini selon l'analyse d'éléments cliniques observés à la lampe à fente : aspect en « graisse de mouton » des précipités rétrodescemétiques, nodules iriens, aspects de choroïdite multifocale périphérique en « taches de bougie » (tableau 5-XVII et fig. 5-37). Dans certains cas, notamment au cours de la sarcoïdose, la définition par examen ophtalmologique du caractère granulomateux coïncide avec celle de l'analyse histologique des lésions de la maladie : granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse. Cependant, de nombreux types d'uvéite peuvent avoir une présentation ophtalmologique clinique « granulomateuse » sans que les lésions histologiques correspondant à la maladie répondent à cette définition. Cette ambiguïté pourrait faire tomber en désuétude le terme « granulomateux » ou pourrait conduire à renommer les caractéristiques des présentations cliniques correspondantes.

L'identification du caractère « granulomateux » d'une uvéite permet de restreindre la liste des causes susceptibles d'être impliquées dans l'inflammation (tableau 5-XVIII). Toutefois, la fréquence avec laquelle ces uvéites ont une présentation « granulomateuse » varie selon l'étiologie : ainsi, alors que des précipités en « graisse de mouton » sont quasiment systématiques au cours des sarcoïdoses, l'inflammation antérieure par contiguïté associée à une toxoplasmose est plus souvent « non granulomateuse » que « granulomateuse ».

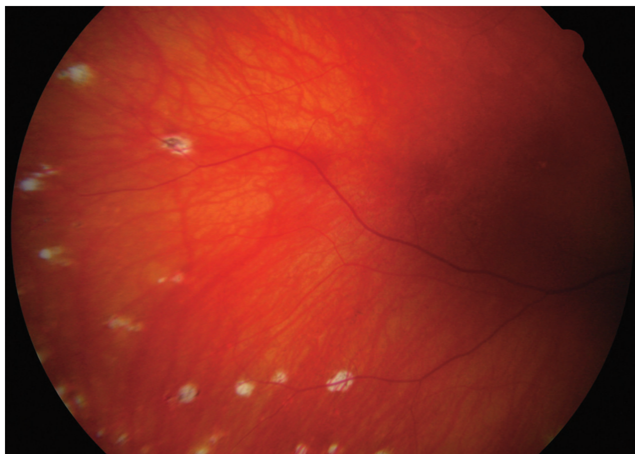


Fig. 5-37 ***Choroïdite multifocale périphérique.***

Tableau 5-XVII – Éléments caractéristiques du caractère granulomateux d'une uvéite.

Précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » *ou/et* : Nodules de Koeppe (bord pupillaire) *ou/et* : Nodules de Busacca (stroma irien) *ou/et* : Aspect de « choroïdite multifocale périphérique » au fond d'œil

Tableau 5-XVIII – Uvéites susceptibles d'avoir une présentation antérieure granulomateuse.

Sarcoïdose
Sclérose en plaques
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Rectocolite hémorragique
Ophtalmie sympathique
Uvéites phacoantigéniques
Toxoplasmose, toxocarose
Syphilis, maladie de Lyme, tuberculose, lèpre, brucellose
Uvéites associées à HTLV-1
Uvéites médicamenteuses

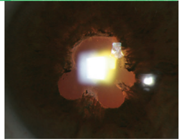
Cet apport sémiologique peut donc être résumé ainsi : *la présentation « granulomateuse » d'une inflammation intraoculaire permet de restreindre la liste des étiologies ; à l'inverse, la présentation « non granulomateuse » d'une inflammation intraoculaire ne permet d'éliminer aucune cause d'uvéite.*

Rémission, aggravation ou amélioration des uvéites : définitions et critères de jugement

L'évolution de l'activité d'une uvéite peut être jugée sur de nombreux critères, anatomiques ou fonctionnels. Afin de standardiser cette évaluation, le groupe du SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) a proposé des définitions précises des notions d'inactivité, d'amélioration, d'aggravation ou de rémission d'une uvéite (tableau 5-XIX). Cependant, l'appréciation de l'évolution d'une inflammation intraoculaire peut être bien plus complexe et doit prendre en compte des éléments fonctionnels (fig. 5-5) autant qu'anatomiques (tableau 5-IV). Par ailleurs, les imperfections de la quantification de l'inflammation de 0 à 4+ pour juger de l'évolution d'une uvéite sont flagrantes. Ainsi, si l'analyse du tyndall cellulaire montre une évolution de 25 à 16 cellules par champ de 1 × 1 mm en chambre antérieure, l'inflammation reste quantifiée à 2+ (tableau 5-IX). En revanche, une évolution de 16 à 15 cellules se traduit par une « amélioration » du tyndall en chambre antérieure de 2+ à 1+. La prise en compte de ces imperfections des critères d'évaluation de l'inflammation intraoculaire est nécessaire pour juger de l'évolutivité d'une uvéite. L'association de plusieurs

Tableau 5-XIX – Évolution de l'activité d'une uvéite selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*).

Type	Définition
Inactive	Absence de cellules (grade 0 en chambre antérieure)
Aggravation	Augmentation de 2 niveaux du niveau de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, *haze* vitréen) ou passage du grade 3 + au grade 4 +
Amélioration	Diminution de 2 niveaux du niveau de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, *haze* vitréen) ou diminution jusqu'au grade 0
Rémission	Maladie inactive depuis 3 mois ou plus, après arrêt de tout traitement de la maladie oculaire



critères de jugement permet une appréciation globale de l'évolution des uvéites, sur laquelle les décisions thérapeutiques peuvent être fondées.

Stratégies de prescription d'examens complémentaires

La prescription d'examens complémentaires systématiques non orientés (ou « bilan standard ») chez tout patient présentant une uvéite constitue une stratégie inadaptée de prise en charge. La variabilité des situations susceptibles d'être observées rend difficile l'élaboration d'une démarche type. Pour certaines uvéites, un examen clinique seul, bien conduit, peut suffire pour affirmer l'étiologie (tableau 5-XX). À l'opposé, de nombreux examens complémentaires peuvent être nécessaires pour aboutir au diagnostic étiologique d'une uvéite sarcoïdosique. Dans cette situation, la stratégie de prescription d'examens complémentaires comporte habituellement un crescendo, allant des examens les moins invasifs (radiographie de thorax, dosage de l'enzyme de conversion, scanner thoracique…) aux examens les plus invasifs (fibroscopie bronchique avec biopsies, lavage broncho-alvéolaire). Avant même l'évaluation des rapports bénéfice/risque des traitements, la prise en charge d'une uvéite peut donc comporter une évaluation des rapports bénéfice/risque ou bénéfice/pénibilité pour le patient des examens complémentaires à prescrire dans la démarche de prise en charge. Ainsi, des examens invasifs, tels qu'une ponction de chambre antérieure, ne sont prescrits que si leurs résultats sont attendus de manière décisive pour influencer une décision thérapeutique.

Si l'analyse des caractéristiques sémiologiques de l'uvéite a été simple, un examen complémentaire unique peut suffire au diagnostic. Ainsi, l'étiologie d'une uvéite antérieure aiguë unilatérale chez un patient présentant des signes fonctionnels évocateurs de spondylarthrite peut être confirmée par la simple recherche de l'allèle HLA-B27. De même, chez un patient présentant des signes d'uvéite postérieure bilatérale avec taches caractéristiques au fond d'œil, le diagnostic de choriorétinopathie de type *birdshot* peut être confirmé par la simple recherche de l'allèle HLA-A29.

Cependant, dans certains cas, aucun élément sémiologique oculaire ou extraoculaire n'offre d'élément d'orientation. Cette situation est particulièrement fréquente dans le contexte d'une uvéite intermédiaire bilatérale chronique isolée du sujet jeune, où une étiologie est rarement identifiée : environ 80 % des cas y sont classés sous l'étiquette « idiopathique ». Dans les cas d'uvéite sans aucun élément d'orientation, quelques examens complémentaires systématiques peuvent être prescrits en première intention : numération-formule sanguine, sérologie syphilitique, radiographie de thorax… Cependant, des examens complémentaires ne peuvent être prescrits « à titre systématique » que si la présentation de l'uvéite est compatible avec l'étiologie recherchée par les explorations proposées. Lorsque le retentissement fonctionnel et anatomique d'une uvéite est limité, par exemple dans le cas d'une uvéite intermédiaire responsable de myodésopsies mais sans baisse d'acuité visuelle, ni œdème maculaire, le bénéfice d'examens complémentaires invasifs est très discutable. Dans ces cas, la stratégie de prise en charge peut être de réserver ces examens complémentaires aux cas où une évolution ophtalmologique défavorable justifierait la mise en route d'un traitement par voie générale.

Tableau 5-XX – Variabilité du nombre d'examens complémentaires susceptibles d'être nécessaire pour le diagnostic étiologique d'une uvéite.

Exemples d'uvéites dont le diagnostic peut être entièrement fondé sur des éléments cliniques	Cyclite hétérochromique de Fuchs
	Épithéliopathie en plaques*
	Choroïdite serpigineuse*
	Maladie de Behçet
Exemples d'uvéites dont le diagnostic peut régulièrement être confirmé par un examen complémentaire unique	Uvéites associées aux spondylarthropathies (recherche de l'allèle HLA-B27)
	Choriorétinopathie de type *birdshot** (recherche de l'allèle HLA-A29)
	Uvéites associées aux infections bactériennes suivantes : syphilis, rickettsiose, maladies des griffes du chat… (sérologies)
Exemples d'uvéites dont le diagnostic nécessite fréquemment un faisceau d'arguments, y compris des examens complémentaires multiples	Sarcoïdose
	Tuberculose

* Diagnostic clinique et angiographique.

CONCLUSION

L'analyse sémiologique d'une uvéite conditionne la démarche diagnostique, puis thérapeutique. Les situations sont trop hétérogènes pour permettre la définition d'une démarche de recherche étiologique généralisable à toutes les formes d'inflammation intraoculaire. La prescription d'examens complémentaires doit être raisonnée, fondée sur les hypothèses découlant de l'examen clinique. L'examen clinique peut suffire à poser un diagnostic, tandis qu'à l'opposé certaines formes d'uvéite nécessitent des explorations invasives pour que leur étiologie soit identifiée. Les chapitres suivants présentent un panorama détaillé de l'état actuel des connaissances concernant les différentes entités à l'origine des uvéites.

Lectures proposées

BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 444-448.

Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE *et al*. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004, *88* : 1159-1162.

Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California ; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004, *111* : 491-500.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 509-516.

Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al*. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – Analysis of 1 916 patients. *J Rheumatol* 2009, *36* : 127-136.

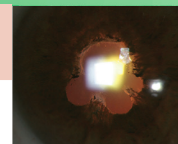
Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S *et al*. Reading performance of patients with uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 620-624.

Lynn WA, Lightman S. The eye in systemic infection. *Lancet* 2004, *364* (9443) : 1439-1450.

McCannel CA, Holland GN, Helm CJ *et al*. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 35-46.

Myers TD, Smith JR, Lauer AK *et al*. Iris nodules associated with infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 969-974.

Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC *et al*. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985, *92* : 467-471.
Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al*. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
Rothova A, De Boer JH, Ten Dam-van Loon NH *et al.* Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 306-311.
Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W *et al*. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 332-336.
Smit RL, Baarsma GS, De Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 71-76.
Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. Br J Ophthalmol 2004, 88 : 1498-1499.
Spaide RF, Yannuzzi LA, Sisco LJ. Chronic cystoid macular edema and predictors of visual acuity. *Ophthalmic Surg* 1993, *24* : 262-267.
Suttorp-Schulten MSA, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness : a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 844-848.
Walton RC, Ashmore ED. Retinal vasculitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 413-419.
Williams GJ, Brannan S, Forrester JV *et al*. The prevalence of sight-threatening uveitis in Scotland. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 33-36.
Yannuzzi LA. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984, *28* : 540-553.



Chapitre 6

Épidémiologie

J.-B. Daudin

Les données épidémiologiques sur l'uvéite ont longtemps été rares et incomplètes, notamment en raison du manque d'une définition commune sur le terme d'uvéite et de ses différentes entités cliniques. La proposition de classification de l'*International Uveitis Study Group* a néanmoins permis aux ophtalmologistes du monde entier de standardiser leur description clinique, première étape de toute étude épidémiologique. Il reste cependant assez difficile de se faire une idée globale de l'épidémiologie des uvéites en raison des multiples facteurs de variation, comme le site géographique, le contexte génétique, les facteurs environnementaux, le mode de recrutement des patients ou les critères diagnostiques de l'enquête étiologique. Les études et revues épidémiologiques doivent donc être comprises comme une « photographie » de l'état des connaissances valable à une période donnée dans un endroit donné.

La distribution des causes des uvéites varie ainsi nettement en fonction des pays et cette variabilité est retrouvée pour presque tous les types anatomiques. Les maladies de système et les infections pour lesquelles une localisation oculaire est possible ont une prévalence différente selon les régions du monde, ce qui influence directement la distribution des causes d'uvéites selon la population étudiée.

Les uvéites surviennent à tout âge, avec un pic de fréquence chez des individus en âge de travailler, et ont un retentissement socio-économique important. Ce sont des maladies potentiellement graves et responsables de 10 % des causes de cécité dans les pays industrialisés et jusqu'à 20 % dans certaines régions de pays en développement, notamment dans les pays où certaines infections, comme la leptospirose ou l'onchocercose, demeurent endémiques [1].

Épidémiologie générale : incidence et prévalence globales des uvéites

Dans les pays occidentaux, l'incidence des uvéites serait de dix-sept à cinquante-deux cas pour 100 000 habitants par an et leur prévalence de trente-huit à deux cent quatre cas pour 100 000 habitants [2-8]. En Europe, la seule étude épidémiologique d'envergure est finlandaise et date du début des années quatre-vingt. Cette étude, portant sur une population de plus de 450 000 personnes, trouve une incidence de 22,6 cas pour 100 000 habitants et par an et une prévalence de 75,4 cas pour 100 000 habitants [9]. En Inde, une étude épidémiologique portant sur une importante communauté urbaine du sud du pays de 3 500 000 habitants a montré une prévalence des uvéites supérieure, de l'ordre de sept cent quatorze cas pour 100 000 habitants, avec une forte prévalence des uvéites d'origine infectieuse, notamment dues à la leptospirose et la tuberculose, expliquée par le caractère tropical du climat et des conditions socio-économiques précaires [10].

Au cours de la dernière décennie, il n'existe qu'une seule étude épidémiologique de grande ampleur étudiant l'incidence et la prévalence des uvéites dans le monde occidental. Il s'agit d'une étude épidémiologique nord-américaine publiée en 2004 par Gritz *et al.* ayant montré que l'incidence et la prévalence des uvéites dans le nord de la Californie étaient respectivement de 52,4 et 115,3 cas pour 100 000 habitants [2]. Les données proviennent d'une étude rétrospective et multicentrique (vingt et un centres ophtalmologiques appartenant à six communautés médicales couvrant la baie de San Francisco et la région de Sacramento) portant sur une population de plus de 700 000 patients et réalisée sur une période de douze mois. Le choix des six communautés cibles retenues pour cette étude a été effectué non pas de façon aléatoire mais de façon à fournir un échantillon de patients le plus représentatif possible de la population générale du nord de la Californie, celle-ci ne pouvant être appréhendée comme une entité unique mais correspondant davantage à un ensemble de communautés aux origines démographiques, ethniques et socio-économiques diverses.

Les autres résultats importants de cette étude sont, d'une part, l'observation d'une incidence trois fois supérieure à celle observée par la précédente et jusqu'alors seule étude nord-américaine sur le sujet, publiée en 1962 par Darrell *et al.* (incidence de dix-sept cas pour 100 000 habitants et par an) [11], et, d'autre part et de façon surprenante, l'observation dans une analyse stratifiée en fonction de l'âge que les personnes âgées présentaient le plus fort taux d'uvéites. Dans cette étude, l'observation d'une augmentation générale de l'incidence des uvéites par rapport aux études plus anciennes est probablement vraie. Cependant, le fait que le taux d'uvéites le plus élevé ait été observé parmi les personnes âgées laisse perplexe, eu égard aux données généralement publiées — qui situent majoritairement le pic d'incidence entre trente et quarante ans, correspondant aux patients développant un premier épisode d'uvéite antérieure aiguë associée ou non à l'antigène HLA-B27 — et à l'expérience quotidienne des spécialistes de l'inflammation oculaire. Il est possible que le dénominateur dans ce sous-groupe ait été artificiellement diminué, car l'observation d'un taux d'uvéites si élevé chez les personnes âgées demeure surprenant.

Il est vraisemblable que les conclusions de l'étude conduite par Gritz, la plus complète réalisée à ce jour, puissent être étendues à l'ensemble de cette région du nord de la Californie et peut-être

même à l'ensemble de cet État. L'extrapolation de ces chiffres à d'autres régions des États-Unis est en revanche discutable et, de façon quasiment certaine, les résultats de cette étude ne sont pas transposables à d'autres pays. Cependant, des études d'incidence et de prévalence comme celle-ci sont très rares dans le domaine de l'uvéite et permettent de fournir des informations épidémiologiques précieuses tant pour les cliniciens que pour les experts en santé publique ; les nombreuses séries de cas collectés dans des centres de référence tertiaire ne peuvent s'y substituer. Les études portant sur des séries de cas ont toutefois un autre objectif, au moins aussi important pour le clinicien : elles consistent à détailler la répartition des uvéites en fonction de leurs caractéristiques cliniques et étiologiques, ceci afin de guider le clinicien dans sa démarche diagnostique. La connaissance de cette répartition permet au clinicien d'évaluer la probabilité avec laquelle une étiologie spécifique est associée à un phénotype clinique ou à un scénario donné. Cependant, ce type d'étude ne permet souvent pas d'appréhender l'incidence et la prévalence globales des uvéites dans un bassin de population donné.

Influence des facteurs environnementaux et génétiques

La distribution des types d'uvéites, de leurs associations cliniques et de l'étiologie dans une population donnée est fortement influencée par une variété de facteurs génétiques, géographiques, environnementaux et socio-économiques. Les exemples les plus remarquables incluent notamment [1] :

– la distribution géographique de l'onchocercose, ou « cécité des rivières », parasitose véhiculée par un insecte, la simulie, qui a longtemps été la première cause d'uvéite dans certaines régions d'Afrique intertropicale avant que le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP), lancé en 1974 par l'Organisation mondiale de la Santé, ne permette de réduire la prévalence de la maladie à moins de 5 % de la population de ces régions. Cette parasitose sévit également en Amérique centrale et dans le nord de l'Amérique du Sud ;

– la distribution de la leptospirose dans certaines régions tropicales, notamment en Asie et plus particulièrement dans le sud de l'Inde, où elle représente environ 10 % de l'étiologie des uvéites et constitue la première cause d'uvéite infectieuse ;

– la distribution du syndrome d'histoplasmose oculaire présumée limitée presque exclusivement à certaines régions des États-Unis, notamment à l'Ohio et aux vallées du fleuve Mississipi. Bien que cette cause d'uvéite soit aujourd'hui très discutée, dans les séries historiques d'uvéites en Amérique du Nord ce syndrome a représenté de 2 % à 9 % de l'étiologie des uvéites postérieures ;

– la distribution des uvéites associées au rétrovirus oncogène HTLV-1 (découvert au Japon en 1980) dont les zones de forte prévalence sont le sud du Japon, la région caraïbe, l'Afrique centrale et l'Amérique du Sud. La séroprévalence est de quinze à vingt millions de personnes à travers le monde (3 % de la population des Antilles françaises sont porteurs du virus contre 0,003 % en France métropolitaine). Une uvéite est observée chez environ 15 % des patients infectés. Elle représente l'une des premières causes d'uvéite dans certaines zones géographiques du sud du Japon ;

– la relativement forte prévalence de la maladie de Behçet le long de l'ancienne route de la soie (bassin méditerranéen, Turquie, Moyen-Orient, Chine, Japon), expliquant que les uvéites liées à la maladie de Behçet représentent souvent la première cause d'uvéite dans ces pays.

Les facteurs génétiques influencent également fortement la distribution de certaines causes d'uvéites dans les populations. Ceci est particulièrement vrai pour les uvéites associées à certains antigènes du système HLA, comme les uvéites antérieures associées à l'antigène HLA-B27 ou la choriorétinopathie de type *birdshot* associée à l'antigène de classe I HLA-A29. En effet, la distribution des différents allèles de classe I et de classe II varie selon l'ethnie et l'origine géographique de la population considérée. La plus faible prévalence de l'antigène HLA-B27 parmi les populations asiatiques comparativement aux populations d'origine caucasienne explique en grande partie la fréquence plus faible des uvéites associées à l'antigène HLA-B27 en Asie comparativement aux pays occidentaux. Quant à la maladie de type *birdshot*, tous les patients sont porteurs de l'antigène HLA-A29 et il n'existe à ce jour aucun cas bien documenté de patient d'origine non caucasienne atteint de la maladie. L'influence d'une répartition inhomogène des sous-types HLA-A*2901 et HLA-A*2902 dans différentes populations pourrait jouer un rôle dans les disparités de fréquence.

En raison de la mondialisation et de la tendance aux migrations de populations, notamment des pays en développement vers les pays développés, le contexte ethnique et l'origine géographique du patient doivent être pris en considération dans l'établissement de la liste des diagnostics les plus probables.

Répartition des uvéites selon le sexe et l'âge

Si on considère l'ensemble des uvéites, toutes causes confondues, le sex-ratio est homogène dans la majorité des grandes séries internationales (sex-ratio hommes/femmes de 1,2/1 à 0,7/1). Ce ratio varie en réalité fortement en fonction de l'étiologie. L'équipe de M.D. Becker a récemment publié, en 2009, la plus grande cohorte de patients consécutifs (n = 1 916) pris en charge dans un centre de référence tertiaire (Heidelberg, Allemagne) sur une période de cinq ans (2001-2006) (Jakob *et al.*, 2009 [3]). Même après ajustement pour la distribution du sexe dans l'ensemble de la cohorte, l'uvéite associée à la maladie de Behçet atteignait plus fréquemment les hommes (84,6 %) que les femmes, tout comme l'hétérochromie de Fuchs (73,9 %), l'uvéite associée à la spondylarthrite ankylosante (76,8 %), ainsi que l'uvéite liée à la présence de l'antigène HLA-B27 (55,8 %). En revanche, la sclérose en plaques était plus fréquemment observée chez les femmes (57,4 %), tout comme la choriorétinopathie de type *birdshot* (71,5 %). Dans la cohorte publiée en 2006 par Monnet *et al.* de quatre-vingts patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot*, le pourcentage de femmes est de 64 %. Concernant la maladie de Behçet, la prédominance de l'atteinte masculine est également retrouvée dans les régions où la maladie représente la première cause d'uvéite (66 % d'hommes en Turquie, 83 % en Arabie Saoudite).

Les causes les plus fréquentes observées dans la cohorte de Becker *et al.* et leur sex-ratio sont résumés dans le tableau 6-I.

Selon les séries, l'âge moyen auquel apparaît la première manifestation d'uvéite varie de trente-trois ans à quarante-quatre ans. La grande majorité des séries rapporte des fréquences plus faibles d'uvéites chez les enfants et les personnes âgées comparativement aux adultes en âge de travailler. La figure 6-1 montre la distribution des uvéites en fonction de l'âge dans la cohorte de Becker (Jakob *et al.*, 2009 [3]), cette distribution étant superposable à celle de la plupart des autres cohortes occidentales.

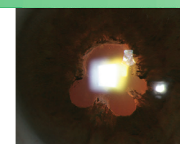


Tableau 6-I – Étiologie, distribution anatomique et sex-ratio des uvéites les plus fréquentes de la cohorte de M.D. Becker (Heidelberg, Allemagne, période : 2001-2006 ; Jakob *et al*., 2009 [3]).

Associations les plus fréquentes (Total : *n* = 1 916)	*n* (%)	Localisation anatomique (*n*)				Femmes (%)
		Antérieure	Intermédiaire	Postérieure	Panuvéite	
Idiopathiques	676 (35,3)	215	235	64	32	46,2
Uvéite antérieure HLA-B27	136 (7,1)	136	0	0	0	44,2
Fuchs	133 (6,9)	98	32	0	3	26,1
Uvéites herpétiques	117 (6,1)	74	2	15	8	44,8
Sarcoïdose	86 (4,5)	29	34	6	13	42,1
Spondylarthrite ankylosante	83 (4,3)	83	0	0	0	23,2
Toxoplasmose	80 (4,2)	0	0	66	14	48,1
Arthrite juvénile idiopathique	63 (3,3)	59	2	0	1	52,6
Sclérose en plaques	59 (3,1)	6	46	1	1	57,4
Spondylarthropathies indifférenciées	39 (2,0)	34	2	0	0	33,6
Maladie de Behçet	35 (1,8)	4	9	7	15	15,4
Maladie de Lyme	26 (1,4)	7	6	7	2	43,5

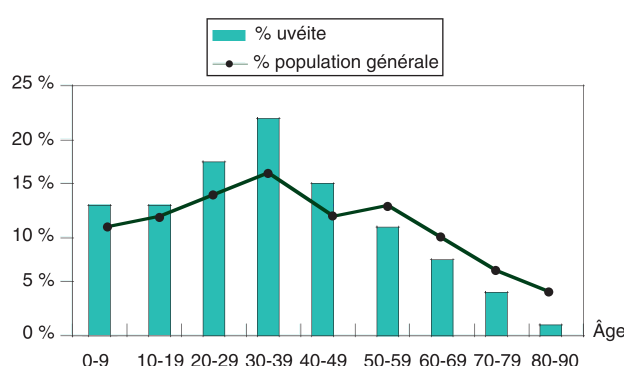


Fig. 6-1 ***Distribution des âges de survenue d'uvéite comparée à la pyramide des âges en Allemagne.*** *(D'après Jakob* et al.*, 2009 [3].)*

Répartition des uvéites selon le site anatomique

Dans les pays occidentaux, les uvéites antérieures sont les formes anatomiques les plus fréquentes des uvéites prises en charge dans des centres tertiaires (45 % à 61 % ; tableau 6-II). Quand McCannel *et al.* comparent les uvéites prises en charge dans le cadre d'une pratique d'ophtalmologie générale à celles observées dans un centre universitaire de référence, les uvéites antérieures ont une fréquence relative encore bien plus élevée et représentent environ 90 % des cas d'uvéites vues en pratique courante [12]. Ainsi, bien que les séries de cas rapportés par les centres spécialisés aient permis une meilleure connaissance des uvéites, la description épidémiologique des uvéites observées dans ces centres ne reflète souvent pas la pratique courante des ophtalmologistes généralistes.

Les uvéites postérieures sont la deuxième forme anatomique (13 % à 26 %) dans la plupart des séries occidentales. Quant aux uvéites intermédiaires, elles représentent 8 % à 22 % de l'ensemble des uvéites observées dans les centres universitaires, contre 1 % à 2 % dans les centres de soins primaires. Enfin, les panuvéites sont observées dans 7 % à 20 % des cas.

Ces chiffres varient selon les études : par exemple, Becker *et al.* observent 45,4 % d'uvéites antérieures, 22,9 % d'uvéites intermédiaires, 13,5 % d'uvéites postérieures et 6,9 % de panuvéites [3]. En outre, pour Bodaghi *et al.*, dans une étude consacrée à l'épidémiologie des uvéites chroniques sévères portant sur une cohorte de neuf cent vingt-sept patients, les uvéites postérieures étaient les plus fréquentes (35 % des cas) suivies des uvéites antérieures (28,5 % des cas), des uvéites postérieures (21,6 % des cas) et des uvéites intermédiaires (15 % des cas) [4] — en choisissant d'étudier les uvéites sévères, les auteurs ont volontairement sous-estimé les uvéites antérieures bénignes répondant aisément à une corticothérapie locale de courte durée.

En Asie, la répartition des uvéites selon le site anatomique varie selon les régions. Si certaines séries sont superposables aux séries occidentales, d'autres rapportent davantage de formes postérieures et/ou de panuvéites, mais pour des raisons différentes : par exemple, en Inde, ces formes correspondent à une part plus importante d'uvéites d'origine infectieuse — comme celles dues à la leptospirose (27 % des panuvéites) et la tuberculose (13 % des uvéites postérieures) —, tandis qu'au Japon les panuvéites peuvent représenter jusqu'à 50 % de l'ensemble des uvéites en raison d'une plus forte prévalence de sarcoïdose (9,5 % à 14,9 % des étiologies), de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (9,7 %) et de maladie de Behçet (6,7 % à 10,1 %) [10, 14].

Tableau 6-II – Fréquence selon la localisation anatomique de l'uvéite dans les principales études occidentales [2-8, 13].

	Jakob, 2009 [3]	Bodaghi, 2001 [4] *	Rothova, 1992 [6]	Rodriguez, 1996 [5]	Smit, 1993 [8]	Tran, 1994 [7]	Kazokoglu, 2008 [13]
Pays/Ville	Allemagne	France	Pays-Bas	Boston	Rotterdam	Suisse	Turquie
Nombre de patients	*n* = 1 916	*n* = 927	*n* = 865	*n* = 1 237	*n* = 750	*n* = 435	*n* = 761
Uvéites antérieures	45,4 %	28,5 %	54 %	51,60 %	52 %	62 %	52,5 %
Uvéites intermédiaires	22,9 %	15 %	9 %	13 %	9 %	11 %	6,7 %
Uvéites postérieures	13,5 %	21,6 %	17 %	19,40 %	24 %	20 %	12,7 %
Panuvéites	6,2 %	35 %	20 %	16 %	15 %	7 %	28,1 %

* Uvéites chroniques sévères (sous-estimation des uvéites antérieures bénignes).

Étiologie

ÉTIOLOGIE DES UVÉITES ANTÉRIEURES

Parmi les uvéites antérieures, les formes idiopathiques demeurent majoritaires (31 % à 57 %) dans la plupart des études occidentales malgré les progrès réalisés dans les méthodes diagnostiques. Dans les études les plus récentes, la tendance est néanmoins à une diminution de la part relative des formes idiopathiques. Les uvéites isolées mais associées à l'antigène HLA-B27 (10 % à 22 %), les uvéites associées aux spondylarthropathies dont la spondylarthrite ankylosante (5 % à 15 %), à l'hétérochromie de Fuchs (2 % à 20 %) ainsi que les uvéites herpétiques liées à HSV et VZV (1 % à 19 %) sont les formes étiologiques le plus fréquemment observées. Viennent ensuite les uvéites antérieures liées à la sarcoïdose (0,8 % à 5,8 %), à la tuberculose (0,5 % à 4,9 %) puis, selon les séries, le syndrome de Posner-Schlossman, le syndrome de néphrite interstitielle associée aux uvéites (TINU) et les formes antérieures d'uvéites liées à la maladie de Behçet. Les deux principales causes d'uvéites antérieures sévères sont représentées par l'infection herpétique ou zostérienne d'une part (31 % des cas), et les spondylarthropathies (17,4 % des cas) d'autre part. Dans la série de Becker comprenant huit cent soixante-dix cas d'uvéites antérieures [3], la sommation des cas possiblement liés à une maladie associée à l'antigène HLA-B27 — regroupant la spondylarthrite ankylosante, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, le rhumatisme psoriasique, les spondylarthrites indifférenciées, les arthrites réactionnelles et les uvéites associées à l'antigène HLA-B27 — représente 32,2 % des cas d'uvéites antérieures.

Les différences les plus significatives entre les séries occidentales et asiatiques sont, d'une part, la fréquence relative plus importante des uvéites antérieures associées à la maladie de Behçet dans ces pays (3 % en Corée du Sud, 9 % au Japon et jusqu'à 18 % à Taïwan) et, d'autre part, la plus faible fréquence des uvéites associées à l'antigène HLA-B27 [1]. Ces différences sont certainement le reflet de la plus forte prévalence de la maladie de Behçet dans ces pays et de la plus faible prévalence de l'antigène HLA-B27 parmi les populations asiatiques comparativement aux populations d'origine caucasienne.

ÉTIOLOGIE DES UVÉITES INTERMÉDIAIRES

Les uvéites intermédiaires demeurent majoritairement idiopathiques dans les différentes régions du monde (53 % à 75,5 % des cas). La distribution des formes étiologiques diffère selon les régions : on retrouve davantage d'uvéites associées à une maladie de système dans les séries occidentales, tandis que les causes infectieuses sont plus fréquentes dans les pays en développement. Dans les séries européennes, les deux principales causes retrouvées sont la sclérose en plaques (10,8 % pour Bodaghi *et al.*, 10,3 % pour Becker *et al.*) et la sarcoïdose (4,5 % à 16 % selon les séries). On observe davantage d'uvéites intermédiaires associées à la sclérose en plaques dans les séries des pays scandinaves que dans celles des pays d'Europe du Sud, observation superposable au gradient nord-sud de prévalence de la sclérose en plaques. Parmi les causes infectieuses, la maladie de Lyme, les rickettsioses et la tuberculose doivent être mentionnées, avec cependant des disparités géographiques selon le bassin de population étudié.

Dans une série indienne récente, parmi huit cent trente-quatre cas d'uvéites intermédiaires (représentant 9,5 % de la totalité des cas), les principales causes retrouvées après les formes idiopathiques (81,6 % des cas) sont la sarcoïdose (7,3 %), la leptospirose (6,7 %) et la tuberculose (4,3 %) [10].

ÉTIOLOGIE DES UVÉITES POSTÉRIEURES

Pour les uvéites postérieures, l'ensemble des études européennes et américaines retrouvent la choriorétinite toxoplasmique comme première cause (25 % à 42 %), devant les formes idiopathiques (13 % à 29 %). Les autres causes sont plus rares et sont représentées en Occident par la choriorétinopathie de type *birdshot* (6 % à 20 %), la sarcoïdose, la maladie de Behçet. Sur le plan infectieux, on observe essentiellement les rétinites virales nécrosantes et la tuberculose.

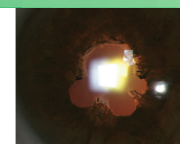
Il existe des disparités géographiques importantes entre les différentes régions du monde. Nous avons évoqué précédemment le fait que la choriorétinopathie de type *birdshot* était limitée à la population d'origine caucasienne et qu'aucun cas n'avait été mentionné dans les séries asiatiques à ce jour. Par ailleurs, en raison de l'épidémie de sida dans les pays en développement, notamment en Afrique subsaharienne, l'incidence des rétinites à CMV parmi ces populations a fortement progressé ces dernières années [1].

ÉTIOLOGIE DES PANUVÉITES

Dans la plupart des séries occidentales, les panuvéites représentent, avec les uvéites intermédiaires, les formes anatomiques les moins fréquentes et demeurent majoritairement idiopathiques (27 % à 45 %). Les principales étiologies associées à une maladie de système sont la sarcoïdose avérée ou présumée (10 % à 20 % des cas), la maladie de Behçet (3 % à 13,9 % des cas) et la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (3 % à 5,9 % des cas). Les causes infectieuses sont représentées principalement par la tuberculose (4,2 % à 9,9 % des cas), la toxoplasmose oculaire et les rétinites virales nécrosantes. D'importantes différences géographiques dans l'étiologie des panuvéites sont cependant observées. En Europe de l'Ouest, c'est au Portugal et en Italie que la maladie de Behçet semble être la plus fréquente (représentant respectivement 27 % et 21 % des panuvéites), alors que la sarcoïdose y apparaît plus rare (1,6 % et 0,8 % des panuvéites). De plus, la maladie de Behçet est la première cause de panuvéite en Turquie, en Arabie Saoudite, en Israël, en Iran, en Chine et au Japon — avec cependant une tendance à la diminution de la prévalence au Japon au cours des dernières décennies. La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada représente la deuxième cause de panuvéite dans la plupart des séries asiatiques (15,9 % en Chine, 9,7 % au Japon) et la première cause en Amérique du Sud, notamment en Argentine (32 % des panuvéites) [1, 14, 15]. Enfin, dans les régions tropicales, la leptospirose apparaît souvent comme la première cause de panuvéite (27 % dans le sud de l'Inde).

RÉPARTITION DES UVÉITES SELON LE CADRE NOSOLOGIQUE

Les données de la littérature sont variables quant au rendement des bilans étiologiques. Dans les séries occidentales récentes, le bilan permet une orientation étiologique dans près de deux tiers des cas. Il faut insister sur le fait qu'il ne s'agit pas toujours d'une certitude diagnostique mais d'une présomption diagnostique. Une maladie de système peut en effet ne s'exprimer principalement que sur le plan oculaire, avec des signes extraoculaires de la maladie discrets voire absents, comme cela peut être le cas dans certaines formes de sarcoïdose ou de maladie de Behçet. Lorsqu'une étiolo-



gie est avérée ou présumée, on distingue classiquement trois grands groupes nosologiques :

– les uvéites d'origine infectieuse ;

– celles associées à une maladie de système ;

– les uvéites limitées à l'œil et présumées d'origine immunologique.

Ainsi, Becker *et al.*, parmi les uvéites pour lesquelles une orientation étiologique a pu être mise en évidence (59,1 % des cas), observent 25,8 % d'uvéites associées à une maladie de système, 20,3 % de causes oculaires isolées et 13,3 % de causes infectieuses (Jakob, 2009 [3]). Bodaghi *et al.*, dans ce groupe avec orientation étiologique (67,5 % des cas), ont observé que près de la moitié des patients souffraient d'une atteinte infectieuse et l'autre moitié d'une atteinte immunologique non infectieuse, ce qui représente respectivement 31,8 % et 34,2 % de l'ensemble des cas [4]. Dans les pays en développement, la proportion d'uvéites idiopathiques est supérieure aux séries occidentales et représente souvent plus de la moitié des cas. Lorsqu'il existe une orientation étiologique, les uvéites infectieuses sont majoritaires (30 % à 50 % de l'étiologie).

Au sein de chaque groupe de la classification anatomique, il est également possible de proposer cette subdivision. Les tableaux 6-III à 6-VI montrent la répartition des causes d'uvéites antérieures, intermédiaires, postérieures et des panuvéites dans les principales cohortes européennes publiées à ce jour.

Tableau 6-III – Fréquence des principales causes d'uvéite antérieure dans différents pays européens.

		Jakob, 2009 [3]	Bodaghi, 2001 [4] *	Kazokoglu, 2008 [13]	Rothova, 1992 [6]
Pays		Allemagne	France	Turquie	Pays-Bas
Infections	HSV, VZV	8,5 %	31,1 %	3,8 %	4,5 %
	Tuberculose	–	4,9 %	–	–
	Bactériennes autres **	0,8 %	2,3 %	–	–
Maladies de système	Associées au HLA-B27	15,4 %	17,4 %	4 %	22 %
	AJI	6,8 %	9,5 %	2,4 %	2 %
	Sarcoïdose	3,3 %	6,8 %	0,4 %	5 %
	Maladie de Behçet	–	0,7 %	31,3 %	–
	Sclérose en plaques	0,7 %	0,4 %	–	–
Hétérochromie de Fuchs		11,3 %	9,5 %	6,7 %	8 %
Idiopathiques		30,1 %	13,6 %	46,8 %	33 %

* Uvéites chroniques sévères (sous-estimation des uvéites antérieures bénignes).
** Lyme, rickettsiose…
AJI, arthrite juvénile idiopathique.

Tableau 6-IV – Fréquence des principales causes d'uvéite intermédiaire dans différents pays européens.

		Jakob, 2009 [3]	Bodaghi, 2001 [4]	Kazokoglu, 2008 [13]	Rothova, 1992 [6]
Pays		Allemagne	France	Turquie	Pays-Bas
Maladies de système	Sclérose en plaques	10,3 %	10,8 %	–	–
	Sarcoïdose	7,8 %	2,9 %	5 %	9 %
Infections	Lyme	3,4 %	2,9 %	–	–
	Tuberculose	–	1,4 %	2,5 %	–
	Rickettsiose	–	1,4 %	–	–
Idiopathiques		53,7 %	75,5 %	92,4 %	84 %

Tableau 6-V – Fréquence des principales causes d'uvéite postérieure dans différents pays européens.

		Jakob, 2009 [3]	Bodaghi, 2001 [4]	Kazokoglu, 2008 [13]	Rothova, 1992 [6]
Pays		Allemagne	France	Turquie	Pays-Bas
Infections	Toxoplasmose	24,7 %	39 %	15,8 %	49 %
	Syphilis	–	3 %	–	–
	Tuberculose	3,9 %	0,5 %	1,3 %	1 %
	Lyme	2,7 %	–	–	–
Maladies de système	Sarcoïdose	2,3 %	1,5 %	0,6 %	9 %
	Maladie de Behçet	2,7 %	5 %	41,7 %	1 %
Birdshot		5,4 %	20,5 %	–	–
MEWDS		1,9 %	1,5 %	–	–
Idiopathiques		29 %	16,5 %	26,4 %	25 %

MEWDS, syndrome des taches blanches multiples évanescentes.

Tableau 6-VI – Fréquence des principales causes de panuvéite dans différents pays européens.

		Jakob, 2009[4]	Bodaghi, 2001 [4]	Kazokoglu, 2008 [13]	Rothova, 1992 [6]
Pays		Allemagne	France	Turquie	Pays-Bas
Maladies de système	Sarcoïdose	10,9 %	10,5 %	0,8 %	19 %
	Maladie de Behçet	12,6 %	13,9 %	53,8 %	3 %
	Vogt-Koyanagi-Harada	3,4 %	5,9 %	2,3 %	–
Infections	Toxoplasmose	11,8 %	9,9 %	5,9 %	–
	Tuberculose	4,2 %	6,8 %	0,5 %	2 %
	ARN	6,7 %	4,3 %	1,4 %	5 %
Ophtalmie sympathique		–	2,8 %	0,2 %	–
Idiopathiques		31,1 %	37,6 %	28,1 %	30 %

ARN, nécrose rétinienne aiguë virale.

En raison de la taille importante de la cohorte, l'équipe de M.D. Becker a pu attribuer une probabilité diagnostique à une présentation clinique donnée d'uvéite en fonction notamment de sa localisation anatomique, de son caractère uni- ou bilatéral, de l'âge et du sexe du patient (Jakob, 2009 [3]). Bien que ces probabilités soient issues de leur cohorte et ne soient pas directement transposables à d'autres bassins de population, ces calculs peuvent constituer une aide précieuse à une meilleure appréhension des causes les plus probables selon le scénario rencontré. En effet, la distribution des associations le plus fréquemment observées est assez similaire entre les différentes séries européennes. Ainsi, l'association systémique la plus probable devant une uvéite antérieure est celle d'une spondylarthropathie, tous types confondus. En prenant en considération le caractère alternant de l'uvéite, le sexe masculin et l'âge (adulte), la probabilité s'élève à 40 %. Devant une uvéite antérieure unilatérale chez une personne de plus de soixante-cinq ans, la probabilité d'une origine herpétique s'élève à 38 %, en raison notamment des complications fréquentes du zona à cet âge. Chez une femme âgée de plus de soixante-cinq ans, une uvéite antérieure bilatérale est associée à la sarcoïdose dans 7,1 % des cas. Une uvéite intermédiaire bilatérale chez une femme est liée à la sclérose en plaques dans 13,1 % des cas et à la sarcoïdose dans 11,1 % des cas. Devant une panuvéite bilatérale, les principales causes sont représentées par la toxoplamose (30,6 %), la sarcoïdose (15,9 %) et la maladie de Behçet (15,9 %). Devant une panuvéite unilatérale, les rétinites virales nécrosantes (22,2 %) et la tuberculose (8,6 %) sont les causes les plus fréquentes.

Cas particuliers des uvéites de l'enfant

Les uvéites de l'enfant sont nettement moins fréquentes que celles de l'adulte. Elles représentent 2 % à 13 % des uvéites prises en charge dans des centres tertiaires [16-18]. Leur incidence serait de 4,3 à 6,9 cas pour 100 000 enfants par an en Amérique du Nord et en Europe ; leur prévalence est estimée à trente cas pour 100 000 enfants. La plupart des séries occidentales retrouvent une légère prédominance féminine (53 % à 55 %). L'âge moyen au diagnostic varie entre huit et dix ans selon les études : 40 % des cas surviennent entre six et dix ans, 30 % entre onze et quinze ans et 25 % avant l'âge de cinq ans. Les uvéites de l'enfant semblent plus souvent bilatérales que chez l'adulte (70 % à 80 % d'uvéites bilatérales contre 30 % à 60 % chez l'adulte). Cette prédominance de cas bilatéraux s'applique aux uvéites antérieures, intermédiaires et aux panuvéites ; en revanche, deux tiers des uvéites postérieures sont unilatérales. Comme chez l'adulte, les uvéites antérieures (aiguës ou chroniques) sont les plus fréquentes (30 % à 58 % des cas), suivies par les uvéites postérieures (14 % à 30 % des cas), les uvéites intermédiaires (10 % à 27 % des cas), puis les panuvéites (5 % à 14 % des cas).

Compte tenu du faible nombre de cas rapportés dans la plupart des études, les données publiées permettent encore difficilement d'établir avec précision les fréquences relatives des principales causes d'uvéites pédiatriques. Comme chez l'adulte, l'étiologie varie fortement selon le lieu de l'étude (tableau 6-VII). Dans la plus grande série nord-américaine publiée à ce jour, portant sur cinq cent soixante-dix-sept uvéites pédiatriques, les uvéites les plus fréquentes étaient les uvéites idiopathiques (28,8 %), suivies des uvéites associées à l'arthrite juvénile idiopathique (20,9 %) puis des pars planites (17,1 %) [17]. Dans la plupart des séries occidentales récentes, lorsque l'étiologie est déterminée, les uvéites associées à une maladie de système (30 % à 50 %) sont plus fréquentes que les uvéites infectieuses (6 % à 25 %). Lorsqu'une association est retrouvée, après l'arthrite juvénile idiopathique, il faut mentionner les uvéites associées aux spondylarthropathies (3 % à 7 %), la sarcoïdose du jeune enfant, la maladie de Behçet et le syndrome TINU. La première cause infectieuse est la toxoplasmose oculaire (2 % à 20 % des cas selon les pays), suivie de la toxocarose oculaire (1 % à 3 % des cas), de la tuberculose, des kérato-uvéites herpétiques et des rétinites virales nécrosantes.

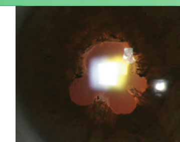
Au sein de leur cohorte, Becker *et al.* ont estimé à 42,6 % la probabilité d'une arthrite juvénile idiopathique en cas d'uvéite antérieure bilatérale chez un patient âgé de moins de seize ans et à 35,7 % cette probabilité en cas d'uvéite antérieure unilatérale [3]. Les uvéites antérieures associées à l'arthrite juvénile idiopathique sont plus fréquentes chez les filles, notamment lorsqu'il s'agit d'une forme oligoarticulaire, que la maladie rhumatologique a débuté tôt, avec un facteur rhumatoïde négatif et des anticorps antinucléaires positifs. De même, dans leur cohorte, ces auteurs évaluent à 68,8 % la probabilité d'une toxoplasmose oculaire devant une uvéite postérieure unilatérale.

Les pseudo-uvéites chez l'enfant sont rares mais il convient de toujours considérer chez le jeune enfant la possibilité d'un rétinoblastome, notamment dans sa forme infiltrante diffuse, le xanthogranulome juvénile (histiocytose) en cas de lésion irienne avec hyphéma à répétition et, enfin, une atteinte du segment antérieur d'origine leucémique à type d'hypopion cellulaire bilatéral chez l'enfant plus âgé.

Tableau 6-VII – Répartition des uvéites chez l'enfant dans différents pays.

	Smith, 2009 [17]	BenEzra, 2005 [19]	De Boer, 2003 [20]	Kadayifcilar, 2003 [21]	Edelsten, 2003 [22]	Kump, 2004 [18]
Nombre de patients	*n* = 527	*n* = 276	*n* = 123	*n* = 219	*n* = 249	*n* = 269
Pays	États-Unis (Illinois, Oregon)	Israël	Pays-Bas	Turquie	Angleterre	États-Unis (Massachusetts)
Uvéites antérieures	44,6 %	13,4 %	36 %	43,4 %	70 %	56,9 %
Uvéites intermédiaires	28 %	–	24 %	11,9 %	–	20,8 %
Uvéites postérieures	14,4 %	–	19 %	31 %	30 %	6,3 %
Panuvéites	12,9 %	–	21 %	13,7 %	–	16 %
AJI	21 %	14,9 %	20 %	13,2 %	47 %	33 %
Idiopathiques	29 %	25,4 %	53,7 %	36 %	44 %	51,7 %

AJI, arthrite juvénile idiopathique.

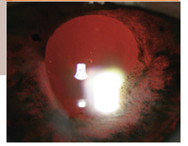


CONCLUSION

La distribution des types d'uvéites et de leur étiologie dans une population donnée est donc fortement influencée par une variété de facteurs génétiques, géographiques, environnementaux et socio-économiques.
La connaissance de la fréquence des principales causes d'uvéites dans les différentes régions du monde est une aide précieuse pour le clinicien, afin qu'il puisse appréhender au mieux la liste des diagnostics les plus probables devant un scénario d'uvéite donné. Malgré les progrès diagnostiques réalisés ces dernières années, environ un tiers des uvéites demeurent idiopathiques.
L'épidémiologie des uvéites à l'échelle d'une population donnée se modifie au cours du temps. Il s'agit d'un phénomène dynamique influencé par les migrations et le brassage des populations à l'heure de la mondialisation et par l'émergence de nouvelles causes. Ainsi, dans certaines zones tropicales, l'endémie à rétrovirus HTLV-1 n'est une étiologie reconnue d'uvéite que depuis une vingtaine d'années ; au contraire, l'onchocercose recule fortement dans certaines régions d'Afrique de l'Ouest grâce au programme d'éradication de l'Organisation mondiale de la Santé.
La répartition des uvéites pédiatriques semble aussi se modifier avec le temps, avec actuellement une plus forte prédominance des atteintes antérieures que dans les années soixante, due en particulier au diagnostic plus fréquent des complications des arthrites juvéniles idiopathiques et une diminution de la fréquence de la toxoplasmose.
L'incidence globale des uvéites chez les personnes âgées de plus de soixante ans semble augmenter ces dernières années. Il faut systématiquement penser à la possibilité d'une pseudo-uvéite : le lymphome oculocérébral primitif, l'atteinte oculaire des lymphomes malins non hodgkiniens, les métastases oculaires et les syndromes paranéoplasiques pourraient représenter jusqu'à 3 % à 8 % des tableaux évocateurs d'uvéites postérieures dans cette tranche d'âge.
Les uvéites gardent de nos jours des caractéristiques protéiformes selon le lieu et le mode d'exercice, le contexte ethnique, l'origine géographique et les facteurs génétiques du patient.

Bibliographie

[1] Chang JH, Wakefield D. Uveitis : a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002, *10* : 263-279.
[2] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California. The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004, *111* : 491-500.
[3] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al*. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center-analysis of 1 916 patients. *J Rheumatol* 2009, *36* : 127-136.
[4] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B *et al*. Chronic severe uveitis : etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001, *80* : 263-270.
[5] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al*. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
[6] Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C *et al*. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 137-141.
[7] Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y *et al*. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol* 1994-1995, *18* : 293-298.
[8] Smit RL, Baarsma GS. Epidemiology of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995, *6* : 57-61.
[9] Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H *et al*. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 1997, *75* : 76-81.
[10] Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007, *55* : 173-183.
[11] Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol* 1962, *68* : 502-514.
[12] McCannel CA, Holland GN, Helm CJ *et al*. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 35-46.
[13] Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I *et al*. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008, *15* : 285-293.
[14] Kitamei H, Kitaichi N, Namba K *et al*. Clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan. *Acta Ophthalmol* 2009, *87* : 424-428.
[15] Yang P, Zhang Z, Zhou H *et al*. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res* 2005, *30* : 943-948.
[16] Cunningham ET Jr. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 251-261.
[17] Smith JA, Mackensen F, Sen HN *et al*. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009, *116* : 1544-1551.
[18] Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN *et al*. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1287-1292.
[19] BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 444-448.
[20] De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 879-884.
[21] Kadayifçilar S, Eldem B, Tumer B. Uveitis in childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003, *40* : 335-340.
[22] Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR *et al.* Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003, 135 : 676-680.



CHAPITRE 7

Uvéites tuberculeuses

F. WILLERMAIN, D. MAKHOUL, L. CASPERS

La tuberculose est une maladie qui a marqué l'humanité. Des études génétiques récentes suggèrent que l'espèce humaine est infectée par le *Mycobacterium tuberculosis* depuis la préhistoire [1, 2]. Ces millénaires de coévolution ont sans doute permis à ce pathogène de trouver une réponse particulièrement efficace à nos mécanismes de défense, lui permettant d'infecter un très grand nombre d'individus. En 1997, 1,86 milliard de personnes étaient touchées [2]. Néanmoins, une minorité d'entre eux développent une tuberculose active. En effet, chez l'immense majorité des patients, le *Mycobacterium tuberculosis* survit à l'intérieur de macrophages, confinés au sein de granulomes. On parle alors de tuberculose latente. Ainsi, à l'heure actuelle, nous assistons à la situation étrange dans laquelle un pathogène infecte un tiers de la population mondiale, en ne causant une maladie que chez 10 % de ces individus. Malheureusement, il semble, comme l'indique la récente apparition de souches résistantes aux antibiotiques, que le *Mycobacterium tuberculosis* continue à s'adapter et que l'histoire soit loin d'être finie [3]. L'Organisation mondiale de la Santé a d'ailleurs déclaré la tuberculose « problème de santé planétaire urgent » dès 1993 [4]. Pourtant, la tuberculose, lorsqu'elle est correctement diagnostiquée, peut être efficacement traitée.

Pour toutes ces raisons, la découverte d'une tuberculose active ou latente chez un patient atteint d'uvéite nous apparaît comme un élément important mais devant être interprété avec prudence. En effet, si, dans le cas d'une tuberculose active, la sanction antibiothérapeutique s'impose, la situation est plus complexe quand il s'agit d'une tuberculose latente. Il est en effet possible chez de tels patients que l'uvéite soit secondaire à une infection intraoculaire par les mycobactéries ; il a été aussi postulé qu'elle puisse être due à une réaction d'hypersensibilité de l'hôte contre des antigènes microbiens [5]. Bien entendu, il est également possible que l'uvéite et la tuberculose latente soient deux événements purement indépendants. Bien que cette situation soit fréquente dans certaines régions du globe, la prise en charge de tels patients demeure un sujet de controverse.

Épidémiologie

On estime qu'un tiers de la population humaine est infecté par le *Mycobacterium tuberculosis* [6]. Si l'incidence de la maladie est en train de se stabiliser, les chiffres restent encore forts inquiétants [7]. Les estimations les plus récentes montrent que pour la seule année 2004, il y a eu 8 millions de nouveaux cas et 1,7 million de morts [8]. La tuberculose est ainsi la deuxième cause de mortalité due à un agent infectieux, juste après le sida [9]. Comme c'est souvent le cas, ce sont les pays en voie de développement qui payent le plus lourd tribut à la pandémie. En Afrique, par exemple, l'incidence ne se stabilise pas mais continue à augmenter. Ce fait est en rapport avec l'épidémie de sida, puisque le risque de développer la tuberculose est fortement accru chez les patients infectés par le VIH [10]. Toute immunosupression augmente d'ailleurs le risque de développer une tuberculose, comme l'atteste la fréquence plus élevée d'infection chez les patients greffés ou chez les patients traités par corticostéroïdes dans le cadre d'affections rhumatismales ou pulmonaires [11, 12]. Les patients traités par agents biologiques sélectifs, tels que les anti-TNF, n'échappent pas à la règle [13, 14].

La précision des données épidémiologiques sur la tuberculose systémique contraste avec les chiffres concernant les atteintes oculaires. L'incidence des uvéites tuberculeuses peut ainsi aller de 0,39 % à 18 % [15]. Ces variations importantes sont dues, d'une part, à des variabilités géographiques propres à la maladie et, d'autre part, à des critères diagnostiques différents selon les études. Le diagnostic d'une uvéite tuberculeuse pose en effet différents problèmes. La démonstration d'une infection intraoculaire nécessite la mise en évidence du *Mycobacterium tuberculosis* à partir de spécimens oculaires ; elle est donc rarement obtenue, étant donné le risque et la difficulté des biopsies intraoculaires. Si les techniques de PCR, en amplifiant des traces du génome de mycobactéries à partir de liquide oculaire, permettent de pallier à ce problème, elles sont encore peu standardisées et uniquement disponibles dans certains centres [16]. Beaucoup d'études sur les uvéites tuberculeuses reposent par conséquent sur la démonstration de l'association d'une tuberculose systémique active ou latente (imagerie thoracique, culture d'expectoration, réaction à la tuberculine...) avec une uvéite.

Physiopathologie

INFECTION PULMONAIRE

La contamination a lieu lorsqu'une personne saine inhale des particules contenant des mycobactéries ayant été disséminées par la toux d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire. Une fois à l'intérieur des poumons, les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires. Malheureusement, tous ne sont pas efficacement dégradés par les lysosomes et certains survivent au sein des macrophages. Ces derniers peuvent rester au niveau pulmonaire ou migrer au niveau d'autres organes [17]. L'interaction du

pathogène avec les macrophages alvéolaires va stimuler la production de cytokines et de chimiokines et initier la réponse immune. Des cellules dendritiques et d'autres macrophages vont être ainsi recrutés sur le site d'infection. Les cellules dendritiques vont ensuite phagocyter les mycobactéries, migrer au niveau des ganglions lymphatiques où ils vont activer des lymphocytes T CD4 et CD8, qui vont à leur tour se rendre au niveau du foyer infectieux, qui deviendra alors un granulome [18].

Les granulomes sont donc constitués de différentes cellules immunitaires, mais contiennent également des fibroblastes et des cellules endothéliales. Ils constituent un véritable barrage permettant de limiter la dissémination des bacilles. Cependant, si cette réaction permet de contenir l'infection, certains bacilles échappent à la destruction et les granulomes sont aussi un réservoir de mycobactéries. L'hôte est ainsi dépendant d'une réponse immune constante. L'hypersensibilité retardée mesurée par l'intradermoréaction en est le reflet. Dans 90 % des cas, elle est suffisante et le patient ne développe pas de tuberculose active, on parlera de tuberculose latente. Chez 10 % des patients toutefois, la réponse immune ne permet pas de contenir les bacilles et on aura une tuberculose active.

Toute immunosuppression chez un patient présentant une tuberculose latente est susceptible de favoriser la rupture de l'équilibre entre pathogène et système immunitaire et donc une réactivation. Ce paradigme est illustré par le risque accru de réactivation et de progression vers une tuberculose active que présentent les patients atteints du sida et les patients traités par immunosuppresseurs [11, 12, 19]. La démonstration que les patients traités par anti-TNFα étaient également plus à risque de réactivation a permis par ailleurs d'attirer l'attention sur l'importance de cette cytokine dans la réponse antituberculeuse [13, 14]. Le TNFα semble particulièrement important dans l'activation des macrophages et la formation de granulomes. L'interféron gamma (IFNγ) est également un activateur puissant de l'activité macrophagique et, à ce titre, joue un rôle essentiel dans la défense antituberculeuse. Les souris déficientes en IFNγ développent d'ailleurs une tuberculose fatale après inoculation d'une dose normalement subléthale [20].

PHYSIOPATHOLOGIE DES UVÉITES TUBERCULEUSES

Dans de très rares cas, l'œil peut être la voie d'entrée (tuberculose oculaire primaire). Dans l'immense majorité des cas, les bactéries atteignent l'intérieur de l'œil par dissémination hématogène (tuberculose oculaire secondaire). À ce niveau, une réaction granulomateuse classique se développera, avec formation de granulomes caséeux à cellules géantes. Une nécrose de la rétine et de l'épithélium pigmentaire adjacent peut survenir. Une étude récente a par ailleurs montré la présence de mycobactéries au sein de l'épithélium pigmentaire de la rétine, suggérant que ces cellules pouvaient servir de réservoir pour le pathogène [21].

La réaction inflammatoire secondaire à l'infection joue également un rôle important dans le développement des uvéites tuberculeuses. Beaucoup d'auteurs considèrent d'ailleurs que certaines formes cliniques d'uvéites tuberculeuses, comme les vascularites, sont essentiellement dues à une réaction d'hypersensibilité contre les antigènes mycobactériens [15, 22, 23]. Cette hypothèse est étayée par les quelques cas ou une uvéite à fait suite à la vaccination du patient par le BCG ou un test à la tuberculine [24, 25]. De même, plusieurs modèles d'uvéites expérimentales fondés sur l'injection périphérique d'antigènes rétiniens requièrent l'administration d'adjuvant de Freund contenant des mycobactéries tuées [26] (cf. chapitre 3).

Manifestations cliniques

Les manifestations intraoculaires de la tuberculose peuvent être très variées. Si les choroïdites représentent la forme clinique la plus fréquente, les uvéites tuberculeuses peuvent aussi prendre la forme d'uvéites antérieures, intermédiaires, de vascularites rétiniennes, mais aussi de panuvéites et d'endophtalmies.

UVÉITES ANTÉRIEURES ET UVÉITES INTERMÉDIAIRES

Les uvéites antérieures tuberculeuses sont classiquement granulomateuses, avec des précipités rétrokératiques en « graisse de mouton » (fig. 7-1). Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, aiguës ou chroniques [27]. Les lésions iriennes sont des signes d'appel importants. On peut retrouver des nodules multiples, des granulomes et des nodules de Koeppe [15]. Des granulomes de l'angle peuvent également être présents [28]. La tension intraoculaire peut être normale ou élevée. Des synéchies postérieures ne sont pas rares. De même, le vitré peut présenter plus ou moins d'inflammation, avec formation d'opacités en « œufs de fourmis » et accumulation de matériel inflammatoire au niveau de la pars plana (*snowbanking*). Lorsque cette composante domine le tableau clinique, on parle d'uvéite intermédiaire.

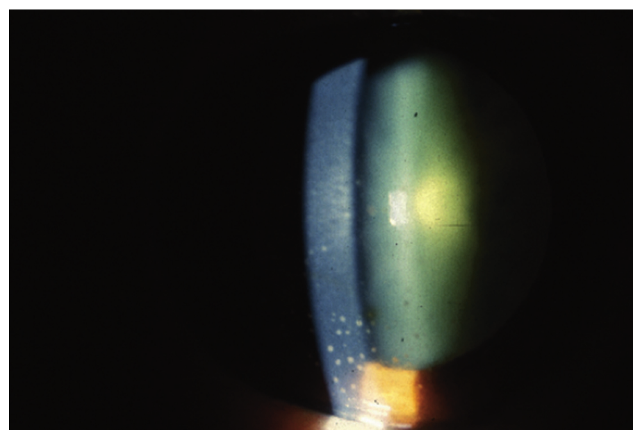
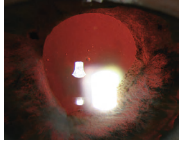


Fig. 7-1 ***Uvéite antérieure granulomateuse.*** *Elle est caractérisée par de multiples précipités rétrocornéens inférieurs en « graisse de mouton » et des synéchies iridocornéennes.*

UVÉITES POSTÉRIEURES ET PANUVÉITES

TUBERCULES CHOROÏDIENS

Les tubercules choroïdiens, dits de Bouchut, sont la manifestation intraoculaire la plus fréquente d'une tuberculose systémique [29, 30]. Ils ont la forme de nodules ayant une taille allant d'un huitième à un diamètre papillaire et sont souvent dispersés au niveau du pôle postérieur (fig. 7-2). Lorsque les lésions sont actives, la rétine alentour peut être un peu œdematiée. Néanmoins, il n'y a généralement pas ou peu d'inflammation associée du segment antérieur ou du vitré. Lors de l'angiographie à la fluorescéine, les tubercules choroïdiens sont hypofluorescent aux temps précoces et hyperfluorescents aux temps tardifs [29]. En phase de résolution, les bords des granulomes sont plus nets et les lésions peuvent se pigmenter.



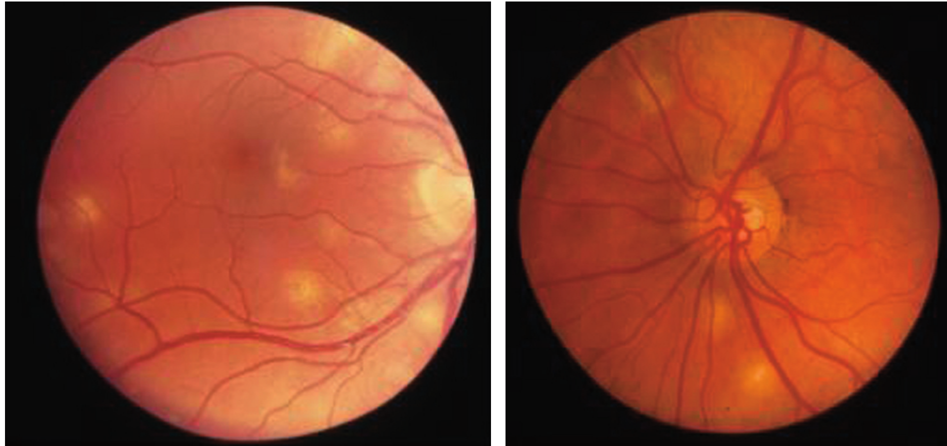


Fig. 7-2 ***Tubercules choroïdiens dans le cadre d'une tuberculose miliaire.*** *Ils se présentent sous forme de multiples petits nodules au niveau du pôle postérieur, dont la taille moyenne est d'un demi-diamètre papillaire, de couleur jaunâtre, à bords nets, rarement associés à une inflammation vitréenne.*

TUBERCULOMES CHOROÏDIENS

Lorsque l'infection choroïdienne se présente sous la forme d'une masse jaunâtre isolée, on parlera de tuberculome choroïdien. Un décollement rétinien, des plis rétiniens, des exsudats et des hémorragies peuvent compléter le tableau [31]. Une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure n'est pas toujours présente. Les tuberculomes choroïdiens sont fréquemment localisés au niveau du pôle postérieur et peuvent être confondus avec une néoplasie oculaire [32].

MANIFESTATIONS APPARENTÉES AUX CHOROÏDITES SERPIGINEUSES

Il s'agit d'une atteinte inflammatoire chronique de la choroïde et de la choriocapillaire, évoluant sous forme de poussées. L'aspect clinique de lésions jaunâtres progressant de manière centrifuge à partir de la papille est caractéristique. Des formes à début maculaire ou évoluant à partir d'une AMPPE (*Acute Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy*) ont également été décrites (fig. 7-3). Les deux yeux sont souvent touchés de manière asymétrique. Il n'y a

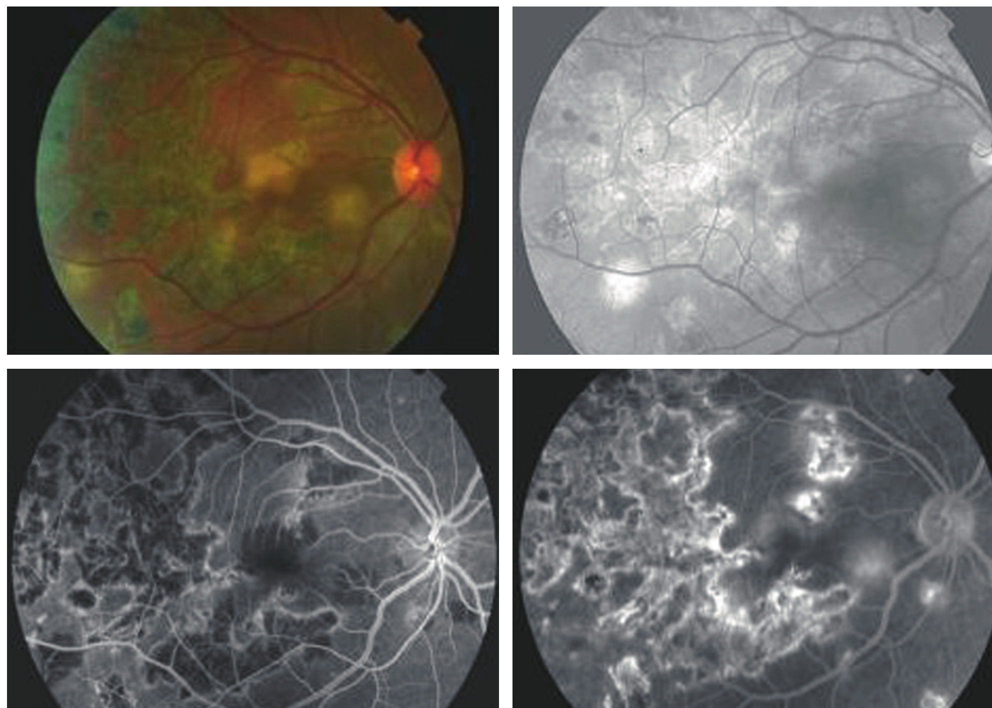


Fig. 7-3 ***Lésions de type choroïdite serpigineuse.*** *Patient de 26 ans avec lésions de tuberculose pulmonaire, intradermoréaction et* QuantiFERON *positifs. L'image du fond d'œil montre de larges plages de lésions anciennes grisâtres aux contours nets et des lésions actives jaunâtres aux bords flous. Lors de l'angiographie à la fluorescéine, ces dernières sont typiquement hypofluorescentes au centre avec une hyperfluorescence des bords aux temps tardifs. Contrairement à la choroïdite serpigineuse, ces lésions n'ont pas comme point de départ la région juxtapapillaire et ne sont pas en continuité avec les anciennes cicatrices choroïdiennes.*

généralement pas de réaction inflammatoire du segment antérieur, mais une très discrète vitrite peut être présente. La pathogénie de l'affection reste un sujet de controverse [33]. L'association entre la choroïdite serpigineuse et la tuberculose a été proposée il y a plus de trente ans [34]. Plus récemment, Gupta V. *et al*. ont décrit sept cas de tuberculose oculaire s'étant présentés comme des choroïdites serpigineuses [35]. Le diagnostic de tuberculose oculaire reposait sur la présence d'une intradermoréaction positive, des lésions actives ou inactives à la radiographie de thorax et la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* fondée sur une PCR positive à partir de liquide oculaire ou une culture positive après expectoration ou des preuves anatomopathologiques à l'examen de coupes de ganglions lymphatiques. Les patients étaient par ailleurs améliorés par un traitement associant des antituberculeux et des stéroïdes. De même, Mackensen *et al*. ont montré que 52 % de leurs patients atteints de choroïdite serpigineuse avaient un test au *QuantiFERON* positif et qu'un quart d'entre eux s'améliorait après traitement antituberculeux [36]. Ces données suggèrent que certains patients atteints de choroïdite serpigineuse ont en réalité une tuberculose active ou que les mécanismes auto-immunitaires aboutissant à la maladie sont déclenchés et entretenus par la bactérie (hypersensibilité tuberculinique).

VASCULARITES RÉTINIENNES

De nombreux cas de vascularite rétinienne ont été attribués à la tuberculose. Comme c'est le cas pour les autres types d'uvéites tuberculeuses, le diagnostic est souvent présomptif (fig. 7-4). En effet, ce n'est qu'assez récemment que Gupta A. *et al*. ont pu mettre en évidence, par PCR, le génome de mycobactéries dans le vitré de patients atteints de vascularite rétinienne [22]. Malgré cela, les mécanismes impliqués dans le développement des lésions restent débattus et l'hypothèse d'une hypersensibilité tuberculinique demeure plus que jamais d'actualité [15]. Les deux yeux sont généralement touchés et une inflammation du vitré avec formation d'opacités en « boules de neige » est souvent présente. Des hémorragies rétiniennes et prérétiniennes, une néovascularisation rétinienne, une neurorétinite, des lésions choroïdiennes et un décollement rétinien peuvent être associés. Le tableau peut donc prendre la forme d'une maladie de Eales avec occlusions vasculaires périphériques, néovascularisation et hémorragies vitréennes récurrentes. Il n'est d'ailleurs pas impossible que cette maladie soit une des manifestations de la tuberculose oculaire [37, 38].

ENDOPHTALMIES

Dans certains cas, la tuberculose oculaire peut se présenter sous la forme d'une infection intraoculaire sévère. La paupière peut être épaissie, la conjonctive très infiltrée et la chambre antérieure le siège d'une réaction inflammatoire marquée avec, éventuellement, formation d'un hypopion. Un abcès sous-conjonctival avec fistule peut éventuellement se former [39]. Suite à une vitrite intense, le fond d'œil est généralement impossible à voir [32, 39]. Le diagnostic peut être posé par la mise en évidence d'une tuberculose systémique ou à partir de prélèvements intraoculaires. Le pronostic visuel est très souvent mauvais et bon nombre de cas décrits se terminent par l'énucléation de l'œil atteint.

ATTEINTE DU NERF OPTIQUE ET DES VOIES VISUELLES

Le nerf optique peut être touché de multiples façons au cours de la tuberculose. Des tuberculomes peuvent se développer au niveau de la tête du nerf optique mais également le long des voies optiques,

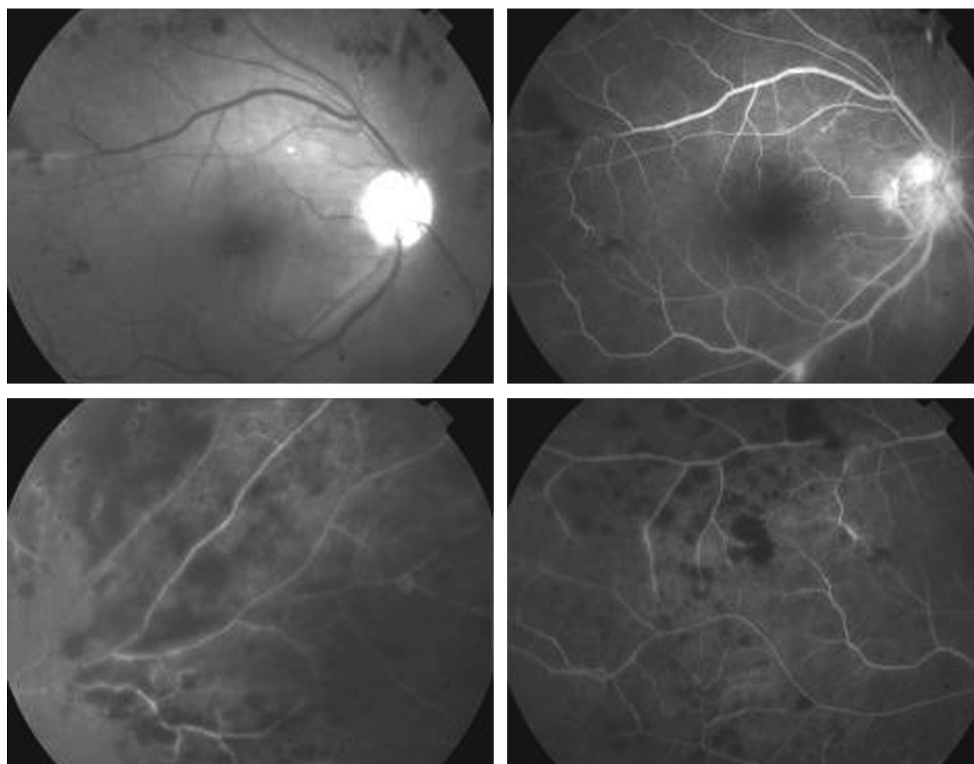
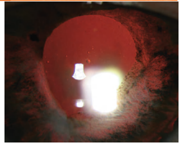


Fig. 7-4 ***Vascularite hémorragique.*** *Femme âgée de 61 ans avec une tuberculose pulmonaire active. La vascularite et la papillite ont bien évolué après traitement par antituberculeux et méthylprednisolone à dose dégressive. Par ailleurs, les zones ischémiques ont été photocoagulées au laser.*



notamment au niveau optochiasmatique [40, 41]. Une névrite optique est présente dans 30 % des cas de méningoencéphalites tuberculeuses [42]. Un œdème papillaire pouvant mener à une atrophie optique est aussi fréquemment retrouvé dans cette forme particulièrement grave de tuberculose. Un tableau clinique de neurorétinite classique avec œdème papillaire et étoile maculaire et des lésions d'arachnoïdite opticochiasmatique ont aussi été rapportés [43].

Diagnostic

Mis à part les tubercules choroïdiens, aucune manifestation clinique n'est pathognomonique. Le diagnostic de tuberculose oculaire reposera donc souvent sur la mise en évidence d'une infection systémique latente ou active chez un patient ayant séjourné dans une région à haute prévalence ou ayant été en contact avec des sujets tuberculeux. Plus rarement, la présence de mycobactéries (ou de leur génome) pourra être directement démontrée à partir de prélèvements oculaires. Il est donc important de connaître les différentes techniques permettant le diagnostic d'une tuberculose active ou latente.

INTRADERMORÉACTION

L'intradermoréaction (IDR), aussi dénommée *Mantoux test* ou *tuberculin skin test* par les Anglo-Saxons, est depuis 1910 le test diagnostique de référence en matière de tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique d'un dérivé protéinique purifié (DPP, 5 unités de tuberculine) issu d'une culture de *Mycobacterium tuberculosis* tués. Les sujets ayant été en contact avec des *Mycobacterium tuberculosis* vont développer une réaction d'hypersensibilité retardée. Le diamètre de l'induration est mesuré quarante-huit à soixante-douze heures plus tard. Malheureusement, le DPP contient des antigènes qui sont aussi présents dans le vaccin BCG et exprimés par des mycobactéries non pathogènes et il existe des faux positifs chez les patients vaccinés depuis moins de 10 ans, comme chez ceux infectés par une mycobactérie non tuberculeuse [44]. Par ailleurs, des faux négatifs peuvent aussi être observés chez les patients immunocompromis, tôt dans la tuberculose ou dans la tuberculose disséminée. L'interprétation d'une IDR est donc parfois délicate. On considère en général que lorsque l'induration est de moins de 5 mm, le résultat est négatif, tout comme lorsque la mesure se situe entre 5 mm et 10 mm, sauf si le patient est immunodéprimé, s'il a eu un contact récent avec un patient tuberculeux ou s'il y a des lésions à l'imagerie thoracique. Entre 10 mm et 15 mm, le résultat est positif si le patient vient d'une région à haute prévalence ou s'il a un travail à haut risque (travailleur de la santé). Toute mesure supérieure à 15 mm est à interpréter comme un résultat positif. Chez les patients ayant été vaccinés par le BCG, les résultats sont particulièrement difficiles à analyser pour des mesures limites entre 10 mm et 15 mm, qui peuvent être des faux positifs [15]. Enfin, même si le test est positif, cela n'implique pas toujours qu'il y ait un lien de cause à effet entre une infection par *Mycobacterium tuberculosis* et la présence d'une uvéite, surtout si le patient ne présente pas de manifestations systémiques de la tuberculose. À cet égard, Rosenbaum et Wernick ont démontré qu'un patient atteint d'uvéite ayant une IDR positive à une chance sur cent d'avoir une tuberculose active [45]. Néanmoins, la probabilité augmente significativement si le patient provient d'un pays à forte prévalence. Le contexte clinique est donc primordial. Ces auteurs recommandent d'ailleurs de réaliser une IDR uniquement chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes pulmonaires, une atteinte granulomateuse, ou qui répondent mal à un traitement par stéroïdes.

IMAGERIE THORACIQUE

La radiographie de thorax demeure un test de dépistage incontournable, même si elle peut être normale chez 15 % des patients ayant une tuberculose prouvée. Des lésions parenchymateuses, médiastinales et pleurales peuvent être observées. Au niveau parenchymateux, il s'agit principalement de consolidations préférentiellement localisées au niveau des lobes supérieurs dans les réactivations mais pas dans les tuberculoses primaires. C'est également dans les réactivations qu'on retrouvera les cavités caractéristiques. Le scanner CT et le PET-scan peuvent aider à mettre en évidence des adénopathies médiastinales, qui peuvent parfois être les seules lésions pulmonaires présentes [46]. Chez les patients présentant une tuberculose latente, la radiographie de thorax est souvent normale, mais peut aussi montrer des lésions suggestives d'anciennes tuberculoses (nodules pulmonaires parfois calcifiés, cicatrice fibrosées, bronchiectasies...).

TESTS DE LIBÉRATION D'INTERFÉRON γ

Les tests de libération d'IFNγ (*Interferon Gamma Release Assays*, IGRA) ont récemment émergé comme un complément ou même une alternative à l'IDR dans le diagnostic des infections à *Mycobacterium tuberculosis* [47]. Ils tirent bénéfice du fait que la délétion caractéristique de la souche vaccinale BCG contient deux protéines très antigéniques : ESAT-6 et CFP-10. Une réaction contre ces antigènes est donc absente chez les sujets vaccinés par le BCG et signe par conséquent une infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Le test se fait par une simple prise de sang dans laquelle la réaction antigénique est estimée par la mesure de la production d'interféron γ. Trois tests sont actuellement disponibles : *T-SPOT*-TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK), *QuantiFERON*-TB Gold et *QuantiFERON*-TB Gold « in-tube » (Cellestis, Carnegie, Australia). Chacun d'entre eux comprend un contrôle interne qui mesure la production d'IFNγ en réponse à une stimulation par phytohaemagglutinine (PHA). Ce contrôle est particulièrement intéressant dans le dépistage de patients traités par immunosuppresseurs. En effet, chez ces patients, il permet d'être certain qu'un résultat négatif (absence de production d'IFNγ) n'est pas dû à une incapacité des lymphocytes T à produire la cytokine (absence de réponse à la PHA). Dans une telle situation où il n'y a pas de production d'IFNγ en réponse aux antigènes mycobactériens et à la PHA, le test est qualifié d'indéterminé. Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur, entre 2 % et 12 % des *QuantiFERON*-TB Gold et *QuantiFERON*-TB Gold « in-tube » seront indéterminés et ne permettront donc pas de conclure si le patient présente une infection latente par *Mycobacterium tuberculosis*. Lorsque le *T-SPOT*-TB est utilisé la sensibilité est encore accrue.

MISE EN ÉVIDENCE DIRECTE ET INDIRECTE DE MYCOBACTÉRIES

Microscopie

Une coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine permet de mettre en évidence les bacilles sur différents types de prélèvements. Dans le cas des fluides, malheureusement, la sensibilité est limitée puisqu'il est estimé que pour qu'une expectoration soit positive, il faut un million de micro-organismes/ml [15]. Par conséquent, il n'y a que dans les cas d'endophtalmies que ce test peut s'avérer utile à partir d'un prélèvement oculaire.

Culture

Mycobacterium tuberculosis met plusieurs semaines à pousser en culture cellulaire et la culture n'a pas un bon rendement. La culture est donc, comme la microscopie directe, réservée aux cas ou le matériel est abondant (endophtalmite).

PCR

La détection du génome de *Mycobacterium tuberculosis* peut se faire à partir de plusieurs tests commerciaux disponibles. Certaines équipes utilisent également des sets d'amplification propres à leur laboratoire. La spécificité de ces tests est bonne. La sensibilité est excellente pour les expectorations où le frottis est positif et modérée dans les cas de frottis négatifs et de tuberculose extrapulmonaire. Ainsi, Arora *et al*. rapportent que, dans des cas de vascularites rétiniennes et de panuvéites granulomateuses présumées tuberculeuses, les PCR étaient positives dans 33 % et 66,6 % des cas respectivement [48]. Ortega-Larrocea *et al*., dans une étude similaire, ont eu dix-sept cas positifs sur vingt-deux (77,7 %) et 8,8 % de faux positifs [49]. Malgré cette sensibilité modérée et le risque de faux négatif qu'elle entraîne, la PCR est la seule technique qui permet à l'heure actuelle d'apporter des preuves directes de l'origine tuberculeuse d'une uvéite à partir de prélèvements peu invasifs. Malheureusement, elle n'est disponible que dans certains centres.

Critères diagnostiques d'une uvéite tuberculeuse

Lorsqu'un patient présente une des formes d'uvéite décrites plus haut, il faut rechercher une tuberculose (fig. 7-5). Il faut donc réaliser une IDR, une radiographie de thorax et d'éventuelles analyses d'expectorations. De même, tout doit être mis en œuvre pour essayer de détecter une tuberculose extrapulmonaire. Par ailleurs, étant donné que dans nos régions la prévalence de la tuberculose est faible, il faut aussi rechercher les autres causes d'uvéite.

Si aucune autre cause d'uvéite n'est mise en évidence et que le bilan pneumologique (et éventuellement extrapulmonaire) démontre une tuberculose active, il nous semble opportun de considérer que l'uvéite est bien secondaire à l'infection tuberculeuse systémique et d'essayer de démontrer la présence de mycobactéries au niveau oculaire.

Si tel est le cas, le diagnostic d'uvéite tuberculeuse sera posé.

Dans les cas où les mycobactéries ou le génome mycobactérien n'auront pas été mis en évidence en intraoculaire, une réponse clinique favorable au traitement antituberculeux permettra de poser le diagnostic d'uvéite tuberculeuse présumée.

Si le bilan pneumologique ne montre pas une tuberculose active mais démontre sans ambiguïté une tuberculose latente (IDR supérieure à 15 mm et séquelles pulmonaires au thorax), l'attitude est très semblable.

Ce n'est qu'en cas d'absence de réponse clinique au traitement antituberculeux qu'il faudra toutefois reconsidérer le diagnostic d'uvéite tuberculeuse présumée.

Lorsque le bilan pneumologique est douteux, en particulier lorsque l'IDR est difficilement interprétable (immunodépression, BCG), un test de libération d'IFNγ est à recommander. S'il est positif, une recherche intraoculaire de mycobactéries et un traitement antituberculeux d'épreuve peuvent permettre de confirmer le diagnostic.

Dans le cas où le bilan pneumologique est strictement négatif chez des sujets par ailleurs sains, il est très peu probable que l'uvéite soit tuberculeuse. Un test de libération d'IFNγ et des prélèvements intraoculaires non invasifs peuvent néanmoins être encore proposés si l'image clinique est fortement suspecte ou s'aggrave sous traitement immunosuppresseurs.

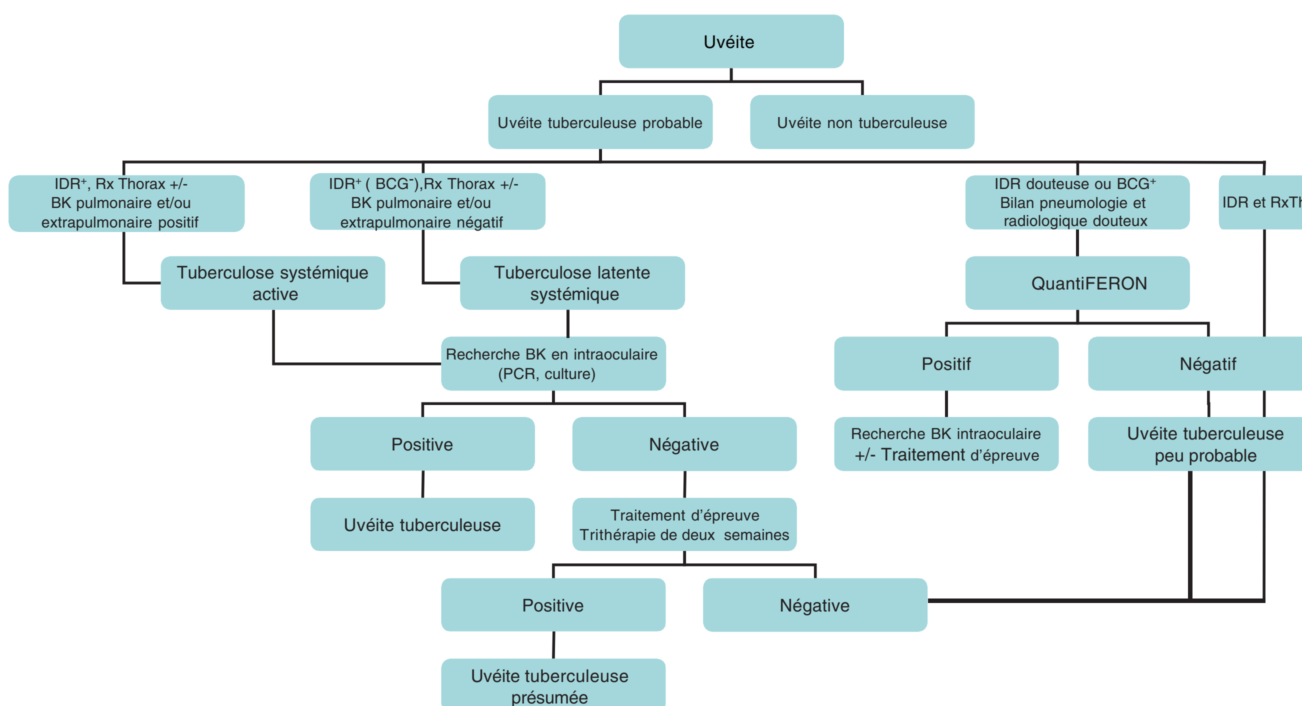
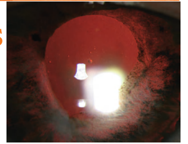


Fig. 7-5 ***Arbre diagnostique de l'uvéite tuberculeuse.***



Traitements

Les uvéites tuberculeuses, où la présence du pathogène a été démontrée à l'intérieur de l'œil, doivent être traitées comme les autres formes de tuberculose extrapulmonaire. Différents protocoles thérapeutiques ont été proposés et peuvent êtres adaptés en fonction du pays d'origine du patient. Une quadrithérapie de deux mois (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) suivie par une bithérapie (isoniazide et rifampicine) de quatre à sept mois est donc recommandée [50] (tableau 7-I). Une corticothérapie à dose dégressive (à partir d'1 mg/kg de méthylprednisolone) de quelques semaines peut être associée si la réponse à l'antibiotique est insuffisante. Le protocole est identique (à l'exception éventuelle de la mise en route de la corticothérapie) dans le cas où le pathogène n'est pas mis en évidence au niveau oculaire mais où une tuberculose systémique est démontrée. Dans les cas, malheureusement beaucoup plus nombreux, d'uvéite tuberculeuse présumée reposant sur l'association d'une uvéite avec une tuberculose latente, le traitement ne fait pas l'objet d'un consensus. Une possibilité est de suivre le protocole du traitement de la tuberculose latente et de proposer soit une monothérapie à base d'isoniazide (pendant six à neuf mois), soit une bithérapie isoniazide et rifampicine (pendant six mois) en ajoutant éventuellement une corticothérapie dégressive [51, 52]. De nombreux auteurs sont cependant nettement plus agressifs, en particulier chez les patients indiens chez qui on observe des *Mycobacterium tuberculosis* plus résistants : ils prescrivent un schéma de traitement de tuberculose systémique (quadrithérapie suivi de bithérapie), éventuellement prolongé, ou des protocoles intermédiaires souvent en association avec une corticothérapie [5, 15, 53, 54].

Tableau 7-I – Traitement de l'uvéite tuberculeuse.

Uvéite tuberculeuse démontrée	Uvéite tuberculeuse présumée
Quadrithérapie pour 2 mois – Isoniazide 5 mg/kg max 300 mg/j + Vit B6 250 mg/sem – Rifampicine 10 mg/kg max 600 mg/j – Pyrazinamide 20 à 35 mg/kg max 2 g/j – Éthambutol, en cas de résistance, 15 à 20 mg/kg max 1 600 mg/j *Suivie par bithérapie pour 7 à 10 mois* – Isoniazide 5 mg/kg max 300 mg/j + Vit B6 250 mg/sem – Rifampicine 10 mg/kg max 600 mg/j *Corticothérapie à dose dégressive à adapter selon la réponse du patient*	*Sévère* – Traitement identique à l'uvéite tuberculeuse démontrée *Modérée* – Isoniazide 5 mg/kg max 300 mg/J + Vit B6 250 mg/sem pendt 9 mois OU – Isoniazide 5 mg/kg max 300 mg/j + Vit B6 250 mg/sem et Rifampicine 10 mg/kg max 600 mg/j pendt 6 mois *Corticothérapie à dose dégressive à adapter selon la réponse du patient*

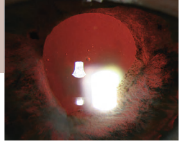
Conclusion

Même si les chiffres varient parfois fortement d'une série à l'autre, il est clair que la tuberculose est une cause importante d'uvéite. Malheureusement, le diagnostic d'une uvéite tuberculeuse reste un défi dans la plupart des cas. En effet, elles surviennent souvent dans le cadre d'une tuberculose latente et parfois sans signe ophtalmologique clinique pathognomonique. La radiographie de thorax et l'IDR doivent donc faire partie du bilan classique des patients atteints d'uvéites. Lorsqu'une origine tuberculeuse est suspectée, tous les efforts doivent être faits pour essayer de mettre le *Mycobacterium tuberculosis* en évidence ; un traitement d'épreuve vaut la peine d'être envisagé au moindre doute.

Bibliographie

[1] Wirth T, Hildebrand F, Allix-Béguec C *et al*. Origin, spread and demography of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Plos Pathogen* 2008, *4* : e100160.
[2] Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007, *117* : 1738-1745.
[3] Shah NS, Pratt R, Armstron L *et al*. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* 2008, *300* : 2153-2160.
[4] WHO. *Tuberculosis. Who fact sheet No 104*. WHO, Geneva, 2002.
[5] Bansal R, Gupta A, Gupta V *et al*. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 772-779.
[6] Dye C, Scheele S, Dolin P *et al*. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project. *JAMA* 1999, *282* : 677-686.
[7] Lonnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008, *29* : 481-491.
[8] Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet* 2007, *370* : 2030-2043.
[9] Young DB, Perkins MD, Duncan K *et al*. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest* 2008, *118* : 1255-1265.
[10] Corbet EL, Marston B, Churchyard GJ *et al*. Tuberculosis in sub-saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006, *367* : 926-937.
[11] Falagas ME, Voidonika PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007, *30* : 477-486.
[12] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005, *40* : 581-587.
[13] Keane J, Gershon S, Wise RP *et al*. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, *345* : 1098-1104.
[14] Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005, *44* : 714-720.
[15] Gupta V, Gupta A, Rao NR. Intraocular tuberculosis-an update. *Surv Ophthalmol* 2007, *52* : 561-587.
[16] Cunningham ET. TB or not TB? The perennial question. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 127-129.
[17] Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: maintaining a balance. *Cell Host and Microbes* 2008, *12* : 399-407.
[18] Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003, *3* : 578-590.
[19] El-Sadr WM, Tsiouris SJ HIV-associated tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Semin Respir Crit Care Med* 2008, *29* : 525-531.
[20] Cooper AM, Dalton DK, Steward TA *et al*. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993, *178* : 2243-2247.
[21] Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculosis uveitis: distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalm* 2006, *124* : 1777-1779.
[22] Gupta A, Gupta V, Arora S *et al*. PCR-positive tubercular retinal vasculitis. Clinical characteristics and management. *Retina* 2001, *21* : 435-444.
[23] Knox DL. Retinal syphilis and tuberculosis. *In* : Ryan SJ, ed. *Medical Retina*. Mosby-Year Book, St-Louis, 1994 : 1633-1641.
[24] Spratt A, Key T, Vivian AJ. Chronic anterior uveitis following bacilli Calmette-Guérin vaccination: molecular mimicry in action? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008, *45* : 252-253.
[25] Burgoyne CF, Verstraeten TC, Friberg TR. Tuberculin skin-test induced uveitis in the absence of tuberculosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991, *229* : 232-236.

[26] De Smet M, Chan CC. Regulation of ocular inflammation: What experimental and human studies have taught us. *Progress in Retinal and Eye Research* 2001, *20* : 761-797.
[27] Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin* 2005, *45* : 57-69.
[28] Saricaoǧlu MS, Sengun A, Guven D *et al*. Ocular tuberculosis with angle granuloma. *Eye* 2004, *18* : 219-220.
[29] Mehta S. Fundus fluorescein angiography of choroidal tubercles: Case reports aand review of literature. *Indian J Ophthalmol* 2006, *54* : 273-275.
[30] Mehta S, Chauhan V, Hastak S *et al*. Choroidal tubercles in neurotuberculosis: prevalence and significance. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 341-345.
[31] Gupta V, Gupta SA, Sachdeva N *et al*. Simultaneous choroidal tuberculoma and epididymo-orchitis caused by Mycobacterium tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 310-312.
[32] Demirci H, Shields CL, Shields JA *et al*. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2004, *49* : 78-79.
[33] Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 231-244.
[34] Laatikainen L, Erkkilä H. Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1974, *58* : 777-783.
[35] Gupta V, Gupta A, Arora S *et al*. Presumed tubercular serpiginous-like choroiditis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1744-1749.
[36] Mackensen F, Matthias DB, Wiehler U *et al*. Quantiferon TB-Gold – A new test strengthening long suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 761-766.
[37] Biswas J, Sharma T, Gopal L *et al*. Eales disease-an update. *Surv Ophthalmol* 2002, *47* : 197-214.
[38] Abu El Asrar AM, Al-kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculoprotein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 1248-1251.
[39] El Bakkali M, Halhal M, Chefchaouni *et al*. Uvéite tuberculeuse. *J Fr Ophtalmol* 2001, *24* : 396-399.
[40] Aversa do Souto A, Fonseca AL, Gadelha M *et al*. Optic pathways tuberculoma mimicking glioma: case report. *Surg Neurol* 2003, *60* : 349-353.
[41] Akhaddar A, ElHassani MY, Chakir N *et al*. Optochiasmatic tuberculoma: complication of tuberculous meningitis. Report of a case and review of the literature. *Neuroradiol* 2001, *28* : 137-142.
[42] Amitava AK, Alarm S, Hussain R. Neuro-ophthalmic features in pediatric tubercular meningoencephalitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001, *38* : 229-234.
[43] Silverman IE, Liu GT, Bilaniuk LT *et al*. Tuberculous meningitis with blindness and perichiasmal involvement on MRI. *Pediatric Neurol* 1995, *12* : 65-67.
[44] American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000, *161* : S221-S247.
[45] Rosenbaum JT, Wernick R. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 1990, *108* : 1291-1293.
[46] Burrill J, Williams CJ, Bain G *et al*. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics* 2007, *27* : 1255-1273.
[47] Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008, *8* : 147-152.
[48] Arora SK, Gupta V, Bambery P *et al*. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tubercle and lung disease* 1999, *79* : 229-233.
[49] Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-León A *et al*. Nested polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res* 2003, *34* : 116-119.
[50] Golden MP, Vikram HR Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 20051, *72* : 1761-8.
[51] Tattevin P. Le traitement de la tuberculose en 2007. *Médecine et maladies infectieuses* 2007, *37* : 617-628.
[52] Morimura Y, Okada AA, Kawahara S *et al*. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmol* 2002, *109* : 851-857.
[53] Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Introcular tuberculosis. Eye 1990, *4* : 486-492.
[54] Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM *et al*. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology* 2001, *108* : 1580-1585.



Chapitre 8

Lèpre et œil

N. Duchâteau

Épidémiologie

Le nombre de personnes atteintes de la lèpre dans le monde est estimé entre dix et douze millions, dont la moitié non traitée [1]. La maladie touche tous les âges. Elle est présente majoritairement en Asie, Afrique et Amérique latine. Les cas décrits aux États-Unis concernent des immigrants de Mexico et d'Asie du Sud-Est.

Physiopathologie

La lèpre est secondaire à une infection par *Mycobacterium leprae*. Il s'agit d'un bacille acido-alcoolo-résistant. La transmission s'effectue par les sécrétions nasales et la salive des malades multibacillaires. L'incubation est très longue. *Mycobacterium leprae* colonise les tissus dont la température est inférieure à 37 °C : peau, nerfs périphériques des mains (fig. 8-1) et des pieds, nez, yeux et testicules.

Diagnostic bactériologique

La méthode classique repose sur la détection au microscope d'un bacille acido-alcoolo-résistant sur biopsie cutanée ou mouchage nasal ou suc dermique des lobules de l'oreille (coloration de Ziehl-Neelsen). Mais cette technique n'est pas très sensible. Par ailleurs, il n'y a pas de culture possible [2].

Des tests sérologiques peuvent être utiles, mais le taux d'anticorps dans la forme paucibacillifère n'atteint pas le seuil significatif [3].

Plus récemment, les tests de détection par PCR ont montré une meilleure sensibilité que les autres méthodes [4].



Fig. 8-1 ***Atteinte des mains par la lèpre.***

Formes cliniques

Il existe plusieurs formes cliniques de lèpre :
– la forme tuberculoïde, qui est paucibacillifère, chez les sujets immunocompétents ;
– la forme lépromateuse, ou lèpre nodulaire, qui est multibacillifère, chez les patients immunodéprimés ;
– la forme lépromateuse intermédiaire (ou *borderline*).

Le tableau 8-I en résume les caractéristiques.

Tableau 8-I – Formes cliniques de la lèpre.

	Forme tuberculoïde	Forme lépromateuse
Immunité	Normale	Déficiente
BAAR	+	+++
Lésion histologique	Granulome organisé	Macrophages activés
Peau	Taches hypochromiques insensibles, infiltration	Épaissie par lépromes, face déformée « léontiasis »
Œil	Atteinte de la surface oculaire	Atteinte intraoculaire
Autres organes	±	+++
Origine	Afrique (90 %)	Asie (50 %)

Manifestations systémiques

La lèpre est une maladie chronique qui évolue lentement. Les manifestations varient principalement selon le statut immunitaire du patient (tableaux 8-I à 8-III).

Tableau 8-II – Manifestations systémiques.

Manifestations cutanéomuqueuses	Manifestations musculo-squelettiques	Réactions systémiques
Plaques hypopigmentées ou érythémateuses et nodules cutanés Perte de sensibilité cutanée : température, douleur, toucher Nerfs épais Ulcères plantaires Destruction du nez	Paralysie Dactylite (panaris) Contractures Déformations des membres	Fièvre, malaise Érythème noueux lépreux Névrite aiguë Myosite Ténosynovite Syndrome néphritique Orchites

Tableau 8-III – Manifestations oculaires.

Annexes	Cornée	Sclère	Uvée
Madarose (fig. 8-2) Blépharochalasis Nodules Entropion Ectropion Lagophtalmie (fig. 8-3) Dénervation des glandes lacrymales Infiltration des glandes de Meibomius	Diminution de la sensibilité Nerfs cornéens épais Kératite stromale Pannus cornéens Kératite d'exposition (fig. 8-4)	Épisclérite Sclérite Nodules scléraux (fig. 8-2) Staphylome	Uvéite antérieure aiguë Uvéite chronique Myosis (fig. 8-5) Atrophie irienne Lépromes de l'iris ou perles* Corectopie Hypotension oculaire Cataracte sous-capsulaire

*Pathognomoniques.

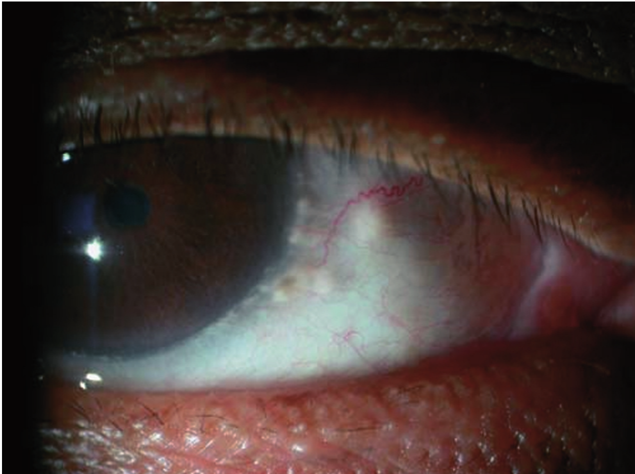


Fig. 8-2 *Madarose à la paupière inférieure et nodules scléraux.*



Fig. 8-3 *Lagophtalmie.*

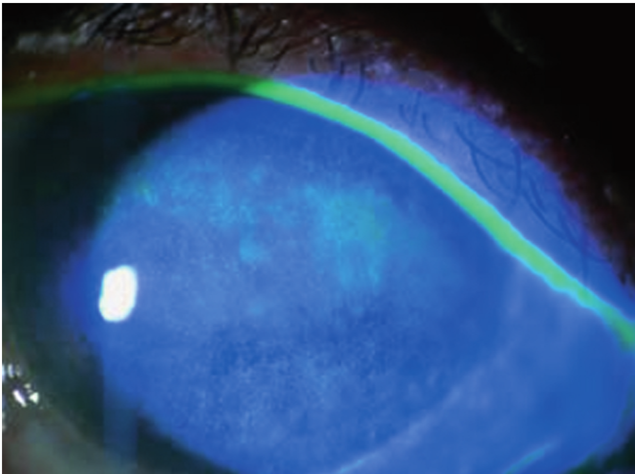


Fig. 8-4 *Kératite ponctuée superficielle secondaire au syndrome sec oculaire et à l'exposition (lagophtalmie).*

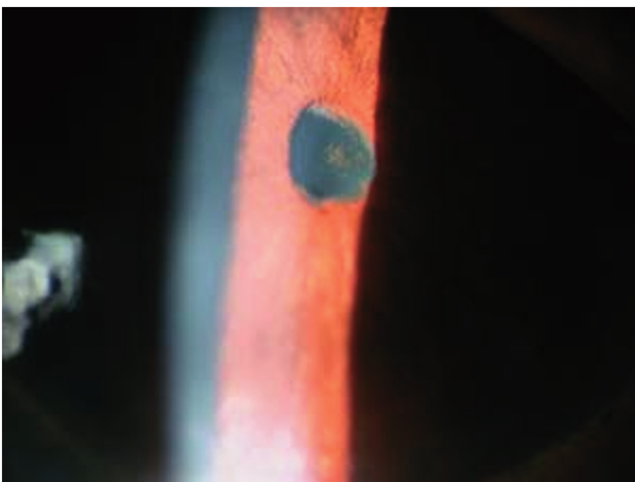


Fig. 8-5 *Myosis sur une uvéite antérieure chronique.*

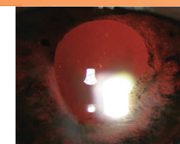


Tableau 8-IV – Méta-analyse d'études sur les manifestations oculaires.

Auteurs	Lieu	Nombre de patients	Manifestations oculaires totales	Lagophtalmie	Sensibilité cornéenne anormale	Signes d'uvéite	Cataracte
Dana, 1994 [9]	États-Unis	61	–	11 %	16 %	7 %	16 %
Ffytche, 1992 [10]	Roumanie	45	64 %	25 %		24 %	19 %
Daniel, 2002 [11]	Inde	301	44 %	4,2 %	53 %	4,6 %	12,6 %
Bhagavat, 2004 [12]	Népal	58	57 %	10,3 %	15,5 %	24,1 %	5,2 %

Atteintes oculaires

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'œil est atteint chez 5 % à 95 % des patients atteints de lèpre. La cécité survient chez 5 % à 15 % de ces patients [5]. Les quatre causes principales responsables de cécité sont : la lagophtalmie, l'anesthésie cornéenne, l'iridocyclite et la cataracte (tableau 8-III). Le tableau 8-IV présente les manifestations oculaires de la lèpre dans différentes régions du monde.

L'atteinte oculaire dépend de :

– la forme de lèpre (risque multiplié par deux dans la forme lépromateuse) ;

– la durée d'évolution (75 % d'atteinte oculaire si la durée dépasse dix ans) ;

– la mise en route d'un traitement (25 % d'une population traitée).

UVÉITES

L'incidence des uvéites varie de 5 % à 63 % selon la population étudiée et l'exhaustivité de l'examen.

L'uvéite antérieure aiguë est rare. Elle survient pendant la période inflammatoire de l'érythème noueux. Elle serait liée à la diminution des lymphocytes T suppresseurs et serait médiée par le dépôt de complexes immuns [6]. Les symptômes sont bruyants et amènent généralement le patient à consulter.

À l'inverse, l'uvéite chronique, forme la plus fréquente dans la lèpre, est peu ou pas symptomatique et entraîne de nombreuses complications oculaires responsables d'une baisse d'acuité visuelle sévère : myosis, cataracte (fig. 8-5).

La physiopathologie de l'uvéite chronique est controversée. Certains auteurs pensent que l'uvéite chronique est d'origine neuroparalytique : la dégénération lente des fibres nerveuses démyélinisées entraînerait une atrophie du muscle ciliaire associée à une libération de toxines ; celles-ci seraient pourvoyeuses d'une inflammation chronique. Ils s'appuient sur le fait que le bacille n'a pu être mis en évidence dans l'humeur aqueuse ou l'iris [7]. Pour d'autres auteurs, l'invasion bactérienne directe de l'iris est responsable de l'inflammation chronique. Daniel *et al.* ont identifié *Mycobacterium leprae* dans l'iris d'un patient ayant été traité plusieurs années auparavant et dont la biopsie cutanée était négative [8]. Ceci explique l'évolution à bas bruit des uvéites lépromateuses même après traitement complet. Les patients doivent donc continuer à être suivis régulièrement, à long terme. Daniel a par ailleurs observé des signes de destruction des fibres musculaires lisses, phénomène à l'origine du myosis fréquemment observé chez ces patients.

Traitement

La prise en charge de la lèpre associe des traitements spécifiques à une surveillance à long terme, même après « guérison ». Le traitement ophtalmologique repose, selon les cas, sur :

– le traitement classique de l'uvéite : corticoïdes locaux à dose décroissante et mydriatiques ;

– la chirurgie des paupières ;

– le traitement de la sécheresse : lubrification, tarsoraphie ;

– le traitement du glaucome ;

– la chirurgie de la cataracte.

Un traitement général par la polychimiothérapie recommandée par l'OMS est, dans tous les cas, nécessaire (tableau 8-V).

Tableau 8-V – Traitements systémiques de la lèpre.

Polychimiothérapie pendant 6 à 24 mois, jusqu'à négativation de la biopsie cutanée	Rifampicine (*Rifadine*) 600 mg/mois Dapsone (*Disulone*) 100 mg/jour Clofazimine (*Lamprène*) 300 mg/mois
Alternatives si résistance ou intolérance à la rifampicine	Ofloxacine Minocycline Clarithromycine
Érythème noueux lépreux (réaction reverse)	Thalidomide 300 mg/jour Prednisone 1 mg/kg/jour
Traitement chirurgical	Décompression chirurgicale urgente d'un nerf

Prévention

Il n'existe pas de vaccin spécifique contre la lèpre, mais la vaccination par le BCG aurait un effet protecteur [13]. L'OMS a développé une stratégie mondiale d'élimination de la lèpre en permettant l'accessibilité aux soins, le dépistage et la mise en route précoce d'un traitement gratuit.

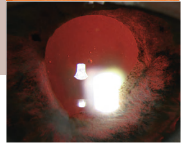
BIBLIOGRAPHIE

[1] Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E *et al.* Initial diagnosis of leprosy in patients treated by an ophthalmologist and confirmation by conventional analysis and polymerase chain reaction. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1904-1911.

[2] Shepard CC, McRae DH. A method for counting acid-fast bacteria. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1968, *36* : 78-82.

[3] Buhrer-Sekula S, Smits HL, Gussenhoven GC *et al.* Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol* 2003, *41* : 1991-1995.

[4] Torres P, Camarena JJ, Gomez JR *et al*. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of Mycobacterium leprae in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Lepr Rev* 2003, *74* : 18-30.
[5] Kagame GK. Ocular leprosy in Africa. *Soc Sci Med* 1983, *17* : 1737-1742.
[6] Murray PI, Muir MG, Rahi AH. Immunopathogenesis of acute lepromatous uveitis: a case report. *Lepr Rev* 1986, *57* : 163-168.
[7] Ffytche TJ. A computer form to aid in the collection of data on the ocular complications of leprosy. *Lepr Rev* 1983, *54* : 271-281.
[8] Daniel E, Ebenezer GJ, Job CK. Pathology of iris in leprosy. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 490-492.
[9] Dana MR, Hochman MA, Viana MA *et al*. Ocular manifestations of leprosy in a noninstitutionalized community in the United States. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 626-629.
[10] ffytche TJ, Brandt F, Cerchez J *et al*. Ocular complications observed in leprosy patients in Romania. *BMJ* 1992, *305* : 240-242.
[11] Daniel E, Koshy S, Rao GS *et al*. Ocular complications in newly diagnosed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients: baseline profile of the Indian cohort. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 1336-1340.
[12] Nepal BP, Shrestha UD. Ocular findings in leprosy patients in Nepal in the era of multidrug therapy. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 888-892.
[13] Rahete NP, Zodpey SP, Kamble KM. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Raipur, India. *Indian J Public Health* 2007, *51* : 86-90.



CHAPITRE 9

Uvéites syphilitiques

Y. GUEX-CROSIER, J. D. VAUDAUX

Bien connue dès le Moyen Âge sous la dénomination de « grande vérole », de « mal de Naples » ou de « mal des Francs », la syphilis est une affection qu'il ne faut jamais oublier d'évoquer. Celle-ci doit impérativement être recherchée devant une uvéite persistante ne répondant pas à un traitement anti-inflammatoire ou même devant toute uvéite dont l'étiologie n'est pas évidente.

La syphilis est une maladie causée par le *Treponema pallidum*, bactérie spiralée appartenant à l'ordre des *Spirochoetales* [1]. L'ordre des *Spirochoetales* comprend trois familles : les *Brachyspiraceae*, les *Leptospiraceae* et les *Spirocheteae*. La famille des *Spirochetae* comprend deux genres : *Borrelia* et *Treponema*.

Le genre *Treponema* comprend les agents de la syphilis, maladie vénérienne causée par le *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, et des tréponématoses non vénériennes, ou syphilis endémiques, telles que le bejel (*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*), le « pian » (*Treponema pallidum* subsp. *pertenue*) et la « pinta » (*Treponema carateum*), observée sporadiquement en Amérique centrale et Amérique du Sud. Les formes endémiques de la syphilis de nature non vénérienne se rencontrent principalement dans les pays d'Afrique, du Moyen-Orient, de l'Europe centrale, de l'Afrique intertropicale, de l'Indonésie, de l'Amazonie et de l'Amérique du Sud. Ces différentes formes de tréponématoses endémiques se distinguent avant tout par la clinique [2]. Les tests standards de laboratoire, tels que le VDRL, TPHA et le FTA-Abs, ne permettent pas de différencier ces formes endémiques des formes vénériennes de la syphilis. Ce chapitre est consacré principalement aux tréponématoses vénériennes.

Épidémiologie

L'uvéite syphilitique est une maladie rare puisqu'elle n'est reportée de nos jours que dans 0,1 % à 1,7 % des cas d'uvéites dans les plus grandes séries [3, 4]. À l'échelle mondiale, la prévalence de la syphilis a régulièrement diminué depuis la découverte de la pénicilline en 1945 jusqu'en 1980. Cette tendance s'est inversée entre 2001 et 2003 : selon les données du CDC (*Center for Disease Control*), le nombre de cas de syphilis est passé respectivement de 2,1 cas pour 100 000 à 2,7 cas pour 100 000 habitants. Cette augmentation a été observée principalement chez les hommes. Elle s'explique avant tout, chez les patients infectés par le VIH, par l'introduction des trithérapies (HAART) associée à une augmentation des tendances à risque des groupes homosexuels, dans lesquels une augmentation de 1 400 % a été observée [5].

En revanche, la syphilis congénitale a diminué de façon progressive et régulière de 1991 à 1999. La diminution moyenne a été de 22 % par année pour atteindre une incidence moyenne de 14,3 cas pour 100 000 naissances en 1999 [6].

Physiopathogénie

Le *Treponema pallidum* est une bactérie mesurant 5 µm à 15 µm de longueur et moins de 0,18 µm de largeur [7]. La transmission se fait avant tout par contact sexuel durant le premier et le deuxième stade de la maladie (syphilis acquise) ; mais il peut également s'agir de transmission lors de transfusion sanguine ou lors de contact direct avec le tréponème. Une transmission placentaire ou durant la naissance est également possible (syphilis congénitale). La transmission se fait par contact direct avec les lésions actives des lèvres, de la cavité orale, des seins ou sur les parties génitales. L'infection se propage par le système lymphatique et le système sanguin dans les heures ou les jours qui suivent le contact. Pratiquement tous les organes peuvent être touchés, y compris les yeux et le cerveau. La bactérie se divise toutes les 30 à 33 heures.

Immunité et syphilis

L'immunité acquise lors du contact avec la syphilis ne confère pas une protection absolue contre une infection ultérieure [7]. L'immunité humorale ne confère qu'une immunité partielle et la réponse cellulaire joue également un grand rôle lors de l'infection. Sa couche externe riche en phospholipides confère à la bactérie une protection relative n'offrant que peu d'antigènes de surface. Durant la phase de latence, les individus infectés sont le plus souvent asymptomatiques. Seuls 30 % à 35 % des patients vont développer un stade ultérieur de la maladie. Aux stades avancés de la maladie, la réponse immunitaire joue un rôle important dans la physiopathogénie.

Syphilis de l'adulte

La maladie a été subdivisée en cinq stades cliniques : la période d'incubation, la syphilis primaire, la syphilis secondaire, la syphilis

latente et la syphilis tertiaire. Lors des phases précoces, la fréquence de transmission de la maladie est estimée entre 30 % et 60 % des contacts sexuels. La syphilis primaire est caractérisée par le chancre, correspondant au lieu où le *Treponema pallidum* pénètre dans la peau ou les muqueuses. Il s'agit d'une ulcération génitale ou extragénitale se présentant comme un ulcère induré, associé dans 70 % à 80 % des cas à des adénopathies localisées. Le chancre est habituellement observé dans 30 % à 60 % des cas ; il peut aussi être douloureux ou non induré [5, 8]. La guérison du chancre prend en général entre trois et six semaines mais peut durer parfois jusqu'à six mois [5]. Dans certaines formes, des ulcérations multiples peuvent être observées et faire évoquer à tort le diagnostic d'herpès génital [9].

Le stade secondaire correspond à la dissémination de l'infection. La maladie est marquée par la fièvre, les arthralgies, l'asthénie. Les manifestations systémiques sont diverses, comme les lymphadénopathies, une hépatosplénomégalie avec hépatite, une glomérulonéphrite, une périostite, la méningite et l'uvéite [5, 10]. Les manifestations cutanées comprennent le rash cutané, avec des lésions maculaires ou maculopapulaires associées à des lésions squameuses (syphilides), le *condyloma latum*, les ulcérations orales [10]. En l'absence de traitement, un patient sur quatre a des épisodes récurrents de manifestations au stade secondaire de la syphilis associées à des éruptions cutanées récurrentes, des ulcérations de la bouche et de la fièvre.

La phase latente comprend la phase latente précoce (caractérisée par des phases de récurrence de la phase secondaire) et la phase latente tardive sans récidive. La définition de la syphilis latente précoce diffère selon la définition du CDC ou de l'OMS : la phase latente précoce survient, selon la définition du CDC, lorsque l'infection a été acquise dans l'année précédente ; selon la définition de l'OMS, lorsque l'infection est survenue dans les deux ans suivant la primo-infection.

Environ 35 % des patients présentant une syphilis latente tardive vont développer une forme tertiaire de la syphilis. La phase tertiaire ou tardive comprend la neurosyphilis, la syphilis cardiovasculaire et la forme de gomme syphilitique. Des critères précis existent pour la définition de la neurosyphilis. La période d'incubation est généralement de cinq à douze ans pour la syphilis méningovasculaire et de dix à vingt ans pour la forme parenchymateuse, correspondant à une infiltration de la moelle épinière (*tabes dorsalis*) ou à une infiltration du cerveau (*general paralysis of the insane*) et, très rarement, à une atteinte des deux [10]. La forme cardiovasculaire apparaît habituellement quinze à trente ans après la primo-infection et peut toucher tous les gros vaisseaux. Elle peut se compliquer d'anévrisme. Les gommes syphilitiques apparaissent environ douze ans après la primo-infection [10].

SYPHILIS CONGÉNITALE PRÉCOCE

À la naissance, toute lésion cutanée suspecte doit être examinée par microscopie sous fond noir. Il faut rechercher en particulier la présence d'un pemphigus palmoplantaire, de syphilides érythématopapuleuses, d'une ostéochondrite syphilitique, du coryza précoce ou d'un ictère néonatal, qui sont des manifestations précoces de la syphilis. Elles sont fréquemment associées à une atteinte viscérale profonde comprenant des adénopathies diffuses, une orchite ou une ovarite, une méningite aseptique, une anémie, une protéinurie ou un syndrome néphrotique.

SYPHILIS CONGÉNITALE TARDIVE

Les manifestations tardives résultent d'une atteinte congénitale précoce méconnue. Les signes caractéristiques sont la présence de la dystrophie dentaire de Hutchinson, caractérisée par une déformation des deux incisives supérieures de la seconde dentition — le bord libre de la dent est creusé par une encoche en coup d'ongle, la face antérieure de la dent est abrasée en biseau, la dent est ovoïde et plus large à sa base qu'à son bord libre. La kératite interstitielle est relativement fréquente, observée dans environ 50 % des cas (fig. 9-1) ; elle apparaît habituellement entre six et douze ans. La surdité est présente dans 5 % des cas.

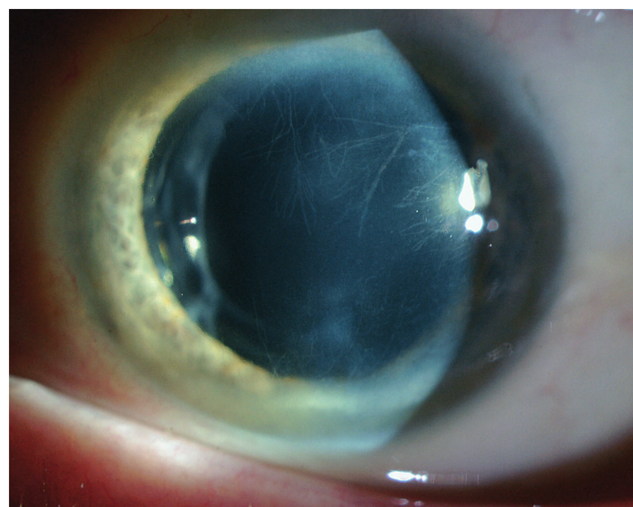


Fig. 9-1 ***Kératite interstitielle chez une patiente présentant une surdité.*** *Noter la présence de vaisseaux « fantômes »* (ghost vessels)*. Le bilan révèle la présence d'un VDRL faiblement positif et de TPHA positif.*

Syphilis congénitale

La syphilis congénitale est une maladie rare dans les pays industrialisés. Une augmentation des cas de syphilis congénitale avait été rapportée en 1988 aux États-Unis [11]. Ses manifestations cliniques doivent impérativement être connues par les cliniciens pour ne pas manquer ce diagnostic. La petite taille du *Treponema pallidum* rend possible le passage transplacentaire.

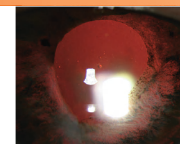
Lors d'atteintes congénitales, les manifestations primaires *in utero* passent le plus souvent inaperçues. L'âge de deux ans a été choisi de façon arbitraire pour distinguer la syphilis congénitale précoce de la syphilis congénitale tardive [7].

Méthodes de diagnostic

DIAGNOSTIC DIRECT

Durant la phase initiale de la maladie, les sérologies sont négatives et le diagnostic est fondé avant tout sur la clinique et la mise en évidence du tréponème ou de ses constituants. Le prélèvement est effectué sur les ulcérations ou les érosions génitales, anales ou buccales [12].

À un stade plus avancé de la maladie, ce test peut également s'avérer utile pour des lésions secondaires (plaques muqueuses, syphilides cutanées) ou sur les prélèvements du liquide céphalorachidien ou du placenta.



Le diagnostic se fait par microscopie à fond noir afin de distinguer le *Treponema pallidum* des tréponèmes saprophytes ; cet examen peut être complété par une immunofluorescence [5]. La technique de microscopie à fond noir a été développée pour diagnostiquer la syphilis puisque le *T. pallidum* était trop petit pour être mis en évidence par microscopie optique conventionnelle. L'utilisation de la PCR dans la phase précoce de la maladie s'est également révélée un examen de choix (cf. *infra*).

DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE

Différents tests permettent le diagnostic de la syphilis. Classiquement, il faut distinguer les tests non spécifiques, tels que le test du VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) qui est un test reposant sur la détection de l'antigène cardiolipidique, et les tests spécifiques de la maladie, comme le TPHA (*Treponema pallidum Hemagglutination Assay*), le FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption test*), les tests ELISA, le test de Nelson, ou test d'immobilisation des tréponèmes — test pratiquement abandonné puisqu'il nécessite le maintien de tréponèmes vivants sur animaux infectés. De nombreuses maladies comme le lupus érythémateux disséminé peuvent donner un faux positif lors du test du VDRL (tableau 9-I).

Les sérologies de la syphilis sont négatives jusqu'à une à quatre semaines après la formation du chancre. Les sérologies peuvent être négatives lors de la primo-infection jusqu'à quatre-vingt-dix jours après l'exposition. Le test du VDRL est utilisé également lors du suivi de la maladie après traitement, tandis que les tests spécifiques resteront toujours positifs.

Tableau 9-I – Causes de faux positifs lors de tests sérologiques (non tréponémiques et tréponémiques ; d'après Margo, 1992 [7]).

Causes infectieuses	Endocardite bactérienne Mononucléose infectieuse Lèpre Leptospirose Maladie de Lyme Lymphogranulome vénérien Malaria Oreillons Pneumonie à mycoplasmes Psittacose Scarlatine Tuberculose Hépatite virale
Causes non infectieuses	Âge avancé Maladie chronique hépatique Maladies du collagène Injection intraveineuse de stupéfiants Lupus érythémateux Transfusions sanguines multiples Grossesse Cancer systémique

PONCTION LOMBAIRE

Devant une atteinte oculaire, la ponction lombaire fait partie des examens de routine, une atteinte du système nerveux central pouvant s'observer à n'importe quel stade de la maladie. Une neurosyphilis est présente chez 5 % à 10 % des patients. Elle se présente sous la forme d'une méningite aseptique associée à une leucocytose (plus de 5 leucocytes/µl), une protéinorachie et un test du VDRL positif [13]. Le test du VDRL a toutefois une faible sensibilité : un test négatif dans le liquide céphalorachidien n'exclut pas une neurosyphilis [6].

PCR ET PCR EN TEMPS RÉEL

Grimprel *et al.* ont démontré que la PCR avait une sensibilité de 100 % par rapport au test d'infectivité du lapin lors du diagnostic de la syphilis [14]. Lorsqu'une PCR est effectuée sur des lésions génitales, Lin *et al.* ont obtenu une spécificité de 95,8 % et une spécificité de 95,7 % sur cent douze ulcères génitaux [15]. Une détection par PCR en temps réel (*real time*-PCR) du tréponème a également pu être récemment effectuée dans un prélèvement du vitré lors de deux cas de choriorétinite [16].

BILAN COMPLÉMENTAIRE LORS DE SYPHILIS

Le diagnostic de syphilis implique la recherche active des autres maladies vénériennes telles que le VIH.

Atteinte oculaire lors de la syphilis

La syphilis apparaît comme le grand imitateur, pouvant simuler toutes les maladies tant sur le plan cutané que sur le plan oculaire. De plus, le patient est totalement asymptomatique pendant la phase de latence, avant l'apparition des symptômes oculaires, qui sont le plus souvent non spécifiques.

Les manifestations oculaires de la syphilis apparaissent principalement après la phase secondaire de la maladie ; elles sont résumées dans le tableau 9-II. La présence d'une dilatation des capillaires de l'iris (roséole de l'iris) doit faire suspecter une syphilis. Il s'agit d'un signe précoce de la maladie puisqu'il apparaît au début du stade secondaire, soit dans les six semaines après l'apparition du chancre primaire [17]. Environ 5 % des patients atteints de syphilis secondaire ont des manifestations oculaires de la maladie [18], tandis que la syphilis ne représente que 0,1 % à 2,5 % de toutes les uvéites [19]. Si toutes les parties de l'œil peuvent être affectées, une uvéite antérieure est fréquemment observée [19, 20] : une analyse portant sur vingt-deux cas consécutifs de syphilis a montré que 75,9 % d'entre eux présentaient une uvéite antérieure aiguë au moment du diagnostic [21]. Dans cette série, la plupart des uvéites antérieures étaient non granulomateu-

Tableau 9-II – Manifestations oculaires de la syphilis.

1. Kératite
2. Sclérite
3. Conjonctivite granulomateuse
4. Uvéite *a.* Antérieure *b.* Intermédiaire *c.* Postérieure *i.* Atrophie choriorétinienne *ii.* Choriorétinite diffuse *iii.* Pseudorétinite pigmentaire *iv.* Choriorétinopathie postérieure syphilitique placoïde *v.* Neurorétinite *vi.* Rétinite nécrosante *d.* Panuvéite
5. Atteinte rétinienne *a.* Décollement de rétine exsudatif *b.* Décollement de rétine tractionnel *c.* Déchirure géante *d.* Néovascularisation choriorétinienne
6. Neuropathie optique *a.* Névrite optique *b.* Papillite *c.* Atrophie du nerf optique
7. Syndrome d'effusion uvéale

ses (62,1 %). La plupart de ces patients présentaient une atteinte oculaire lors de la phase de latence (précoce ou tardive) de la maladie. Le stade de la maladie lors du diagnostic est certainement un élément qui va influencer la proportion d'uvéite antérieure ou postérieure. Selon une autre étude de Barile et Flynn, 46 % des patients ont une atteinte granulomateuse, alors que 25 % ont une atteinte non granulomateuse initialement [22]. Une uvéite postérieure a été observée chez 13,7 % des patients et une panuvéite chez 27,5 % des patients.

Selon Anshu *et al.*, les manifestations les plus fréquemment observées sont une hyalite dans 65,4 % des cas, une papillite dans 27,5 % des cas, une vasculite artérielle et veineuse dans 13,7 % des cas et une choriorétinite dans 13,7 % des cas [21]. Lors d'uvéites postérieures, une uvéite antérieure est également observée dans 54 % des cas selon Browning [23]. Une rétinite est présente dans 54 % des cas, ainsi qu'un engainement vasculaire dans 29 % des cas et un œdème de la papille dans 13 % des cas. Un décollement séreux rétinien est également hautement suggestif d'une syphilis [23].

La choriorétinite syphilitique survient tant dans les formes congénitales que dans les formes acquises de l'adulte. Elle peut prendre des aspects variés, allant de la choriorétinite multifocale ou diffuse aux formes de rétinite isolée. La choriorétinite multifocale ou diffuse peut prendre des aspects multiples. Elle est habituellement bilatérale mais peut aussi être asymétrique. Le vitré est modérément infiltré et est associé à des zones grisâtres ou jaunâtres localisées principalement, mais non exclusivement, au pôle postérieur [24]. Gass a décrit la présence de larges lésions maculaires ou juxtapapillaires de type placoïde avec une atteinte de l'épithélium pigmentaire [25]. Ces lésions apparaissent jaunâtres ou grisâtres et sont associées à des degrés divers de hyalite ; elles sont fréquemment associées à des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (fig. 9-2a). En angiographie fluorescéinique, celles-ci apparaissent comme des taches focales, ou « *leopard spots* ». Ces images apparaissent avant tout comme des zones d'hyper- et d'hypofluorescence (fig. 9-2b). Avant l'apparition de zones focales d'atrophie rétinienne, l'angiographie fluorescéinique peut s'avérer parfaitement normale et seules des zones hyperfluorescentes sont visibles aux temps tardifs de l'angiographie au vert d'indocyanine [26] (fig. 9-3). Des zones de décollement séreux rétinien peuvent également être associées [27]. La présence d'un décollement séreux rétinien associé à des exsudats lipidiques peut également prendre la forme d'une neurorétinite [28] dont le diagnostic différentiel est principalement l'hypertension artérielle, la maladie des griffes de chat, la maladie de Lyme, la leptospirose, la toxoplasmose, la tuberculose et les maladies virales [29]. La survenue d'une membrane néovasculaire d'origine inflammatoire s'observe également comme une complication de la syphilis (fig. 9-4). Les atteintes vasculaires sont fréquemment observées lors de syphilis. Un bilan extensif lors d'une thrombose veineuse ou d'atteintes artérielles nécessite également la recherche de la syphilis [30]. La syphilis est fréquemment associée aux autres infections sexuellement transmissibles (gonocoque, *Chlamydiae*, VIH). Lorsque le sida est déclaré, la maladie se développe beaucoup plus rapidement et tend à évoluer vers la neurosyphilis [31].

Traitement

Le traitement de choix de la syphilis est la pénicilline G. Le choix de la voie d'administration et de la durée du traitement dépend avant tout du stade de la maladie (tableau 9-III). Lors d'une atteinte oculaire associée avec lésion choriorétinienne, le traitement doit être assimilé à celui de la neurosyphilis [32]. Le traitement de choix est alors la pénicilline en intraveineux, 3 à 4 millions d'unités six fois par jour pour dix à quatorze jours. En raison de la réaction de Jarish-Herxheimer, un traitement simultané par corticoïdes a également été proposé par Danesh-Meyer *et al.* [33]. Une reaction intraoculaire marquée associant une forte hyalite peut, lors d'une réaction de type Jarish-Herxheimer, entraîner la formation de déchirures géantes aboutissant à un décollement de rétine parfois bilatéral [34]. Le traitement anti-inflammatoire pourra être diminué progressivement sur plusieurs mois en fonction de la réponse à l'inflammation oculaire. Dans certaines formes de vascularite, le traitement par corticoïdes doit être associé à un traitement immunosuppresseur pour éviter le traitement au long cours avec de fortes doses de corticoïdes.

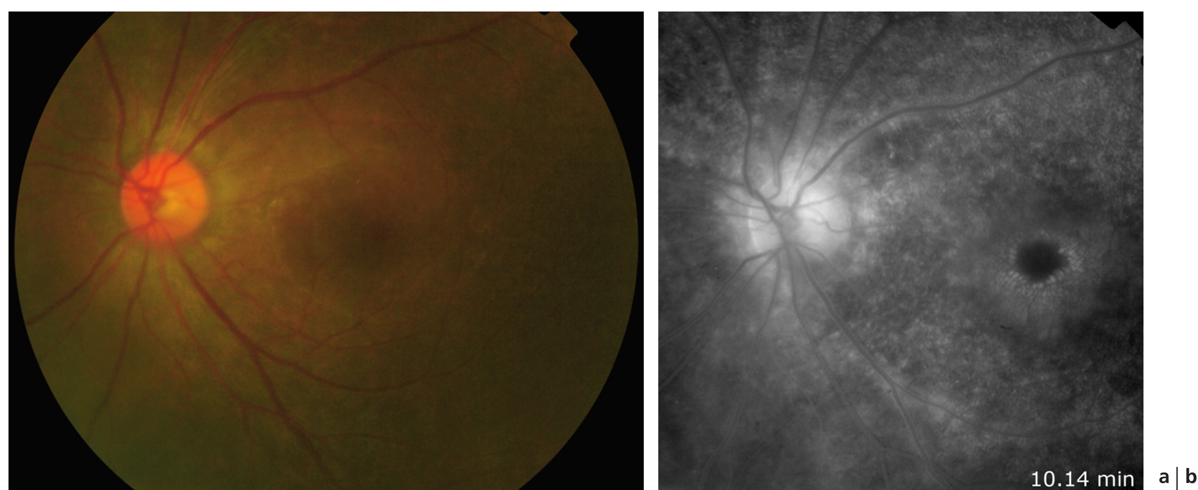
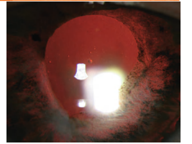


Fig. 9-2 ***Neurosyphilis.*** *Patient de quarante ans atteint de surdité présentant une diminution rapidement progressive de la vision de l'œil gauche.* **a.** *L'examen du fond d'œil révèle la présence d'un œdème maculaire cystoïde avec une rétine d'aspect « poivre et sel ». Le bilan révèle une atteinte compatible avec une neurosyphilis. Sérologies : VDRL et TPHA positifs. Ponction lombaire : VDRL et TPHA positifs.* **b.** *Angiographie fluorescéinique ; temps tardif de l'examen (10 minutes, 14 secondes). Noter la présence de multiples lésions hypofluorescentes associées à un œdème maculaire cystoïde.*



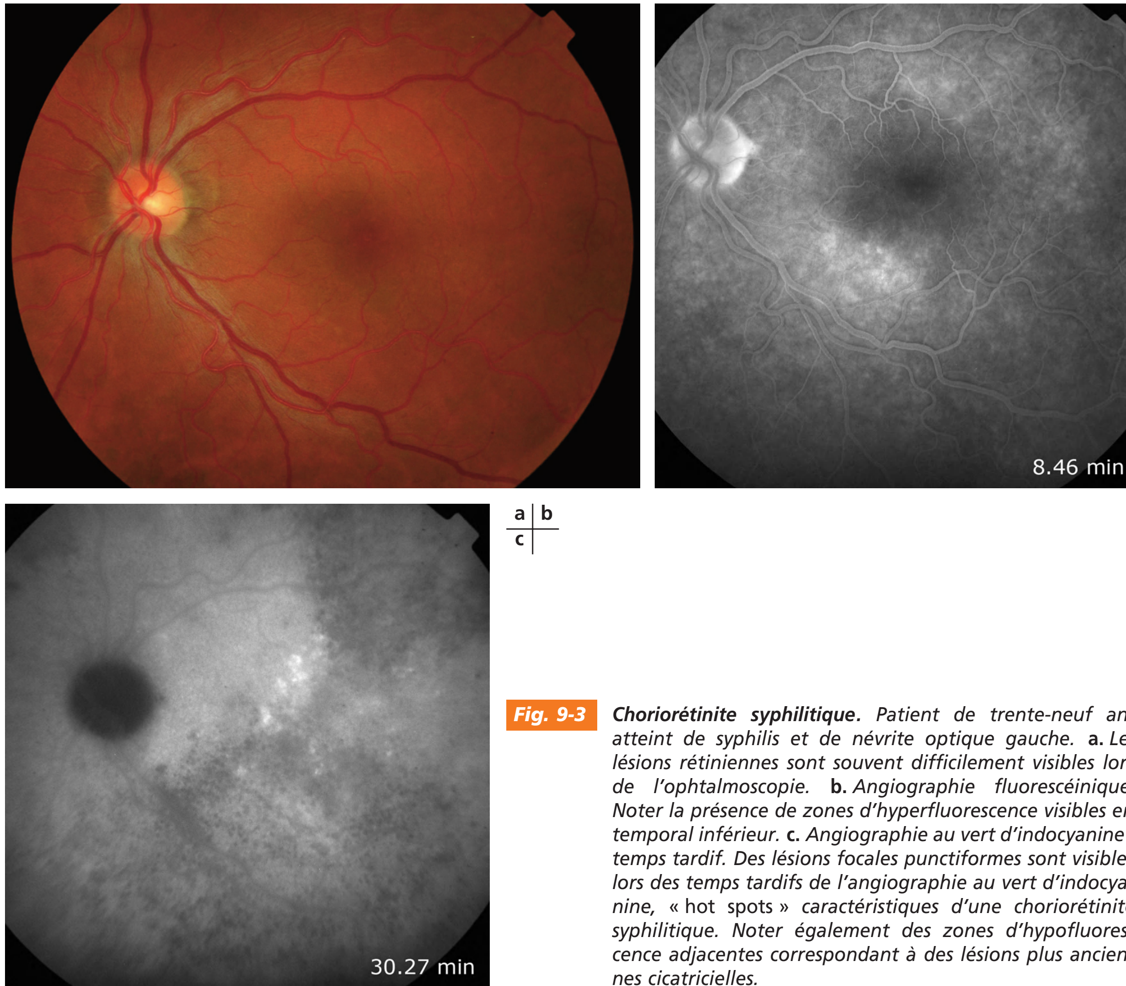


Fig. 9-3 ***Choriorétinite syphilitique.*** *Patient de trente-neuf ans atteint de syphilis et de névrite optique gauche.* **a.** *Les lésions rétiniennes sont souvent difficilement visibles lors de l'ophtalmoscopie.* **b.** *Angiographie fluorescéinique. Noter la présence de zones d'hyperfluorescence visibles en temporal inférieur.* **c.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps tardif. Des lésions focales punctiformes sont visibles lors des temps tardifs de l'angiographie au vert d'indocyanine,* « hot spots » *caractéristiques d'une choriorétinite syphilitique. Noter également des zones d'hypofluorescence adjacentes correspondant à des lésions plus anciennes cicatricielles.*



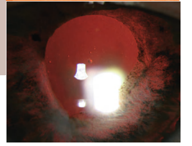
Fig. 9-4 ***Membrane néovasculaire chez un patient atteint de syphilis.*** **a.** *Photographie du fond d'œil. Des altérations maculaires sont présentes. Noter en temporal supérieur une zone grisâtre correspondant à une membrane néovasculaire visible lors de l'angiographie.* **b.** *Angiographie fluorescéinique confirmant la présence d'une membrane néovasculaire visible à 50 secondes. La lésion a régressé après l'introduction d'un traitement antibactérien et anti-inflammatoire par corticoïdes.*

Tableau 9-III – Recommandations pour le traitement de la syphilis (d'après French, 2009 [10]).

Stade	Traitement de choix	Second choix
Syphilis primaire, secondaire, latente précoce	Benzathine pénicilline 2,4 méga-unités (intramusculaire, dose unique) ou pénicilline procaïne 600 000 unités (intramusculaire une fois par jour pour 10 jours)	Doxycycline 100 mg deux fois par jour pour 14 jours
Syphilis latente tardive	Benzathine pénicilline 2,4 méga-unités (intramusculaire, à trois reprises J0, J7, J14) ou pénicilline procaïne 900 000 unités (intramusculaire une fois par jour durant 17 jours)	Doxycycline 200 mg deux fois par jour durant 28 jours
Neurosyphilis	Pénicilline 3-4 millions d'unités IV six fois par jour pour 10 à 14 jours	Pénicilline procaïne 900 000 unités (intramusculaire une fois par jour durant 17 jours), associée à du probénécide oral 500 mg quatre fois par jour *Ou* : doxycycline 200 mg deux fois par jour pour 28 jours

Bibliographie

[1] Olsen I, Paster BJ, Dewhirst FE. Taxonomy of spirochetes. *Anaerobe* 2000, *6* : 39-57.
[2] Morand J-J, Simon F, Garnotel E *et al*. Panorama des tréponématoses endémiques. *Méd Trop* 2006, *66* : 15-20.
[3] Perkins ES, Folk J. Uveitis in London and Iowa. *Ophthalmologica* 1984, *189* : 36-40.
[4] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al*. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
[5] Wohrl S, Geusau A. Clinical update: syphilis in adults. *Lancet* 2007, *369* : 1912-1914.
[6] Aldave AJ, King JA, Cunningham ET Jr. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001, *12* : 433-441.
[7] Margo CE, Hamed LM. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol* 1992, *37* : 203-220.
[8] DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997, *25* : 292-298.
[9] Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect* 2001, *77* : 311-313.
[10] French P. Syphilis. *BMJ* 2007, *334* : 143-147.
[11] Leads from the MMWR. Continuing increase in infectious syphilis – United States. *JAMA* 1988, *259* : 975-977.
[12] Foss AJ, Hykin PG, Benjamin L. Interstitial keratitis and iridoschisis in congenital syphilis. *J Clin Neuroophthalmol* 1992, *12* : 167-170.
[13] Bayne LL, Schmidley JW, Goodin DS. Acute syphilitic meningitis. Its occurrence after clinical and serologic cure of secondary syphilis with penicillin G. *Arch Neurol* 1986, *43* : 137-138.
[14] Grimprel E, Sanchez PJ, Wendel GD *et al*. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect Treponema pallidum in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1991, *29* : 1711-1718.
[15] Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of Treponema pallidum in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol* 2001, *39* : 1941-1946.
[16] Muller M, Ewert I, Hansmann F *et al*. Detection of Treponema pallidum in the vitreous by PCR. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 592-595.
[17] Schwartz LK, O'Connor GR. Secondary syphilis with iris papules. *Am J Ophthalmol* 1980, *90* : 380-384.
[18] Turner TB. Race and sex distribution of lesions of syphilis in 10 000 cases. *Bull Johns Opkins Hosp* 1930, *46* : 159-184.
[19] Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007, *55* : 173-183.
[20] Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1281-1287.
[21] Anshu A, Cheng CL, Chee SP. Syphilitic uveitis: an Asian perspective. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 594-597.
[22] Barile GR, Flynn TE. Syphilis exposure in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1997, *104* : 1605-1609.
[23] Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology* 2000, *107* : 2015-2023.
[24] Schlaegel TF Jr, Kao SF. A review (1970-1980) of 28 presumptive cases of syphilitic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1982, *93* : 412-414.
[25] Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1288-1297.
[26] Mora P, Borruat F-X, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. *Retina* 2005, *25* : 171-181.
[27] Jumper JM, Machemer R, Gallemore RP *et al*. Exudative retinal detachment and retinitis associated with acquired syphilitic uveitis. *Retina* 2000, *20* : 190-194.
[28] Folk JC, Weingeist TA, Corbett JJ *et al*. Syphilitic neuroretinitis. *Am J Ophthalmol* 1983, *95* : 480-486.
[29] Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 871-876.
[30] Lobes LA Jr, Folk JC. Syphilitic phlebitis simulating branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1981, *13* : 825-827.
[31] Passo MS, Rosenbaum JT. Ocular syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 1-6.
[32] Gaudio PA. Update on ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006, *17* : 562-566.
[33] Danesh-Meyer H, Kubis KC, Sergott RC. Not so slowly progressive visual loss. *Surv Ophthalmol* 1999, *44* : 247-252.
[34] Pournaras JA, Laffitte E, Guex-Crosier Y. [Bilateral giant retinal tear and retinal detachment in a young emmetropic man after Jarish-Herxheimer reaction in ocular syphilis.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006, *223* : 447-449.



Chapitre 10

Uvéites dues à la maladie de Lyme

L. Caspers, P. Lefèbvre, B. Kadz, F. Willermain

La maladie de Lyme est la maladie par morsure de tique la plus fréquente dans l'hémisphère nord. Elle est due à un spirochète de la famille des *Borreliae* (*Borrelia burgdorferi sensu lato*). Afzelius a décrit un érythème migrant au début du XXe siècle [1] mais ce n'est qu'en 1975 que la maladie fut décrite pour la première fois aux États-Unis dans la ville de Lyme, d'où elle tire son nom. Ce n'est que plus tard que William Burgdorfer fit le lien entre la maladie et le spirochète responsable qu'il baptisa de son nom [2].

Pathogénie : infections à *Borreliae*

Le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* comporte plusieurs espèces dont au moins trois sont retrouvées pathogènes chez l'homme : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii*. Une quatrième, plus récemment mise en évidence, est le génotype A14S [3]. La bactérie est inoculée à l'homme par une tique, qui trouve son réservoir parmi les cervidés, les suidés, les oiseaux (*Borrelia garinii*), les reptiles et les rongeurs (*Borrelia afzelii*). La transhumance et la migration participent à la dissémination de la tique [3, 4].

Le seul vecteur de *Borreliae* pathogènes pour l'homme est la tique du complexe *Ixodes ricinus*, parmi lequel on retrouve *Ixodes ricinus* (Europe), *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* (États-Unis), et *Ixodes persulcatus* (Asie) [5].

Cette tique se retrouve entre 35° et 60° de latitude nord en Europe et entre 30° et 55° de latitude nord aux États-Unis, et à des altitudes inférieures à 1 000 à 1 500 m [6]. Le climat propice au développement de la tique est tempéré, ni trop humide ni trop ensoleillé.

Les infections dépendent donc des saisons. Les infections aiguës sont contractées préférentiellement de fin mai à fin juin, période qui conjugue l'activité de la tique (quiescente en période froide) et celle des hommes (balades en forêt et dans les parcs, cueillette de baies ou de champignons). Les premiers symptômes sont visibles après la période d'incubation, soit en juin et juillet pour l'érythème migrant, en août-septembre pour la neuroborréliose. En fonction des pays, cette période peut s'étaler de mai à août-septembre. Les infections chroniques peuvent se rencontrer tout au long de l'année ; les formes rencontrées sont l'arthrite, la neuroborréliose tardive et l'acrodermite chronique atrophiante.

Les différentes espèces de *Borreliae* ont une distribution géographique propre et un tropisme tissulaire propre. Les trois espèces sont retrouvées en Europe, tandis que seul *Borrelia burgdorferi sensu stricto* est retrouvé aux États-Unis. Toutes les espèces peuvent donner une atteinte articulaire de type mono- ou oligoarthrite non érosive des grosses articulations des membres (genou) transitoire ou chronique. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* donne préférentiellement une arthrite, *Borrelia afzelii* une acrodermite chronique atrophiante et *Borrelia garinii* une neuroborréliose de type méningoradiculite, polyneuropathie périphérique, encéphalite, encéphalomyélite. Ces trois espèces comprennent au moins sept sérotypes ospA. L'ospA type 1 est retrouvé dans 33 % des prélèvements synoviaux et définit *Borrelia burgdorferi sensu stricto* ; l'ospA type 2 est retrouvé dans 84 % des prélèvements cutanés et dans 29 % des prélèvements synoviaux, il définit *Borrelia afzelii* ; les ospA types 3 à 7 sont retrouvés dans 69 % des prélèvements de liquide cérébrospinal et dans 38 % des prélèvements synoviaux, ils définissent *Borrelia garinii* [3, 6].

Épidémiologie

La maladie est retrouvée exclusivement dans l'hémisphère nord, en Europe centrale et en Scandinavie, aux États-Unis, en Asie du Nord et plus rarement dans le Maghreb. En Belgique, les zones endémiques sont les provinces de Namur, de Luxembourg, du sud de Liège, du Limbourg, d'Anvers, et du sud du Hainaut [7]. En France, la borréliose est particulièrement fréquente en Alsace [4].

Le recensement de la maladie de Lyme n'étant pas obligatoire, l'incidence annuelle est estimée à environ 65 000 cas en Europe, 16 500 cas aux États-Unis, 3 500 en Asie et sept dans le Maghreb, soit un total annuel d'environ 85 000 cas. Les experts estiment que l'incidence réelle est trois fois supérieure, menant le nombre de nouveaux cas par an à 250 000 dans le monde. L'augmentation de l'incidence peut être mise en rapport avec le réchauffement de la planète qui est bénéfique aux arthropodes [8].

L'incidence annuelle moyenne en Europe centrale est de 100 à 200 nouveaux cas pour 100 000 habitants, de 12,6 pour 100 000 habitants en Belgique entre 1999 et 2006, de 8,2 pour 100 000 habitants en France entre 1999 et 2000 et de 200 pour

100 000 habitants en Alsace [4, 6]. Aux États-Unis, l'incidence annuelle moyenne est de 29,2 cas pour 100 000 habitants [9].

En Europe, les pays les plus touchés sont, par ordre décroissant, la Slovénie, la Suède, la Lituanie, la Tchéquie, l'Estonie, la Suisse, l'Allemagne, la Lettonie, la Finlande, la Hongrie, la Belgique, la Slovaquie, la Pologne, l'Espagne, la France, la Croatie, la Bulgarie, la Norvège, la Serbie et le Monténégro, les Pays-Bas, le Danemark, l'Irlande, la Grande-Bretagne, l'Islande, le Portugal et l'Italie. Aux États-Unis, dix états comptabilisent 93 % des infections recensées : par ordre décroissant, le Connecticut, Rhode Island, le Delaware, New York, le New Jersey, la Pennsylvanie, le Wisconsin, le Massachusetts, le Maryland et le Minnesota. En Asie, il s'agit principalement de la partie asiatique de la Russie (Oural, Sibérie, est de la Russie), l'incidence étant très basse en Turquie, Chine, Corée et Japon. En Afrique du Nord, de rares cas sont retrouvés au Maroc, en Algérie, en Tunisie et à Madère [6].

On retrouve la tique aussi bien dans les régions boisées que dans les parcs urbains. La prévalence de la maladie n'est pas plus importante en milieu rural qu'en milieu urbain. Les personnes à risque sont les gardes forestiers, les militaires, les fermiers, les chasseurs, les professions d'extérieur en général. Cependant, la majorité des cas sont contractés lors de vacances, loisirs, sport en zones boisées.

Il y a une faible prépondérance féminine de la maladie en Europe (54 % à 60 %), tandis qu'aux États-Unis les hommes sont atteints dans environ 52 % des cas. La distribution de la maladie est bimodale : le pic le plus important concerne les individus de cinquante ans à soixante-quatre ans ; un pic moindre affecte les enfants de cinq ans à neuf ans.

La durée du contact entre la tique et son hôte est importante pour la transmission de l'infection. Selon les études américaines, la transmission ne peut se faire qu'après un temps de contact de quarante-huit heures ; des études européennes ont toutefois mis en évidence que la transmission était possible déjà après huit heures de contact. Les nymphes, plus petites et plus nombreuses que les tiques femelles, sont plus à même de rester longtemps en contact avec l'hôte. La quantité de *Borreliae* présentes dans le tube digestif de la tique est également une donnée importante pour l'infection de l'hôte. On estime le risque de développer des symptômes après une morsure de tique à 2 % à 4 %. En Europe, une séroconversion sans borréliose symptomatique est fréquente, menant à un taux de séropositivité élevé [6].

Présentation clinique de la maladie de Lyme

La maladie est divisée classiquement en trois phases, définies par le temps écoulé entre la morsure de tique et l'apparition des symptômes [10-12]. Il existe aussi des infections asymptomatiques : un taux non négligeable de patients asymptomatiques se sont révélés séropositifs pour les IgG spécifiques à *Borrelia burgdorferi*.

STADE DE L'INFECTION LOCALISÉE PRÉCOCE (STADE I)

L'infection débute par un érythème migrant d'extension centrifuge depuis le site de morsure par la tique. Cet érythème est attribué à la migration locale des spirochètes sept à dix jours après la morsure et peut être précédé ou accompagné de symptômes généraux (asthénie, céphalées, myalgies, arthralgies) [13]. Les uvéites ont été rapportées dans les stades précoces [14].

STADE DE L'INFECTION DISSÉMINÉE PRÉCOCE (STADE II)

Ce stade survient de quelques jours à quelques mois après la morsure. Il se retrouve chez 30 % à 60 % des patients en l'absence de prise en charge thérapeutique. Ses caractéristiques majeures sont les manifestations cutanées (érythème chronique migrant et multiples), articulaires (mono- ou oligoarthrites), nerveuses périphériques (atteinte radiculaire des nerfs) ou centrales (méningoencéphalites), cardiaques (troubles de la conduction et cardiomyopathies) et, bien sûr, ophtalmiques [15]. À ce stade, il peut en effet survenir des conjonctivites, des épisclérites, des sclérites, des kératites interstitielles, des uvéites, des névrites optiques, des paralysies oculomotrices et des myosites orbitaires [16-27] (tableau 10-I).

Tableau 10-I – Manifestations oculaires de la maladie de Lyme.

Atteinte de la surface oculaire	Conjonctivite Épisclérite Kératite interstitielle Sclérite antérieure et postérieure
Uvéite	Antérieure granulomateuse Intermédiaire Postérieure : vascularite, choroïdite multifocale Panuvéite
Manifestations neuro-ophtalmologiques et musculaires	Nerf optique : névrite optique, neurorétinite, œdème papillaire Nerfs oculomoteurs
Manifestations orbitaires	Myosite Œdème périorbitaire

STADE DE L'INFECTION CHRONIQUE (STADE III)

Les manifestations de ce dernier stade surviennent des mois voire des années après l'infection initiale et se caractérisent par des manifestations cutanées (acrodermatite chronique atrophiante), articulaires (arthrite chronique), neurologiques, cardiaques et oculaires. Ce stade concerne 10 % des patients non traités [28]. De nombreux cas d'uvéite seraient tardifs [15]. Karma *et al.* ont retrouvé cinq patients (sur six) avec des manifestations tardives de maladie de Lyme oculaire ; elles étaient survenues de deux à six ans après l'infection par *Borrelia* [29]. Plusieurs auteurs suggèrent que les cas tardifs sont sans doute sous-diagnostiqués, étant donné la faible positivité voire la négativité des sérologies [15, 29-33].

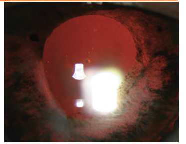
Les causes de ces manifestations tardives peuvent trouver une explication simple en cas d'absence de traitement, mais ne sont pas entièrement élucidées puisque l'éradication du germe par une antibiothérapie bien menée ne permet pas toujours d'éviter ces stigmates tardifs [34]. La raison invoquée fait appel à des mécanismes auto-immuns [35].

Le syndrome post-Lyme, qui demeure une entité très controversée, consisterait en une réaction douloureuse chronique post-infectieuse qui s'apparente à la fois à la fibromyalgie et au syndrome de fatigue chronique. L'imputabilité directe de *Borrelia*, quoique suspectée, reste encore à prouver.

Uvéite et maladie de Lyme

PRÉVALENCE

La prévalence de la maladie de Lyme au sein des patients avec uvéite a été peu évaluée. Deux études aboutissent à des conclusions différentes. Une étude japonaise évaluant une zone endémi-



que pour la maladie de Lyme a montré que 48 % des patients atteints d'uvéite considérée comme idiopathique avaient une sérologie positive, tandis que, parmi les patients sans uvéite, on ne trouvait que 5 % de positivité. Les auteurs concluaient donc que la maladie de Lyme était une cause d'uvéite « idiopathique » ou non diagnostiquée dans les zones endémiques [36]. Une étude américaine évaluant des patients dans une zone non endémique arrivait à des conclusions différentes. Elle rapportait quatre patients avec des sérologies positives mais des *western blots* négatifs et concluait que des sérologies positives chez les patients avec uvéite avaient de fortes chances de représenter des faux positifs [37]. Même dans des zones endémiques, le dosage des anticorps anti-*Borrelia* ne devrait être fait que dans les cas d'uvéite d'origine indéterminée ayant une histoire clinique ou des signes extraoculaires de borréliose, en particulier chez les patients ayant des uvéites dont l'aspect est compatible avec une maladie de Lyme, par exemple en cas de vitrite [19].

La fréquence de l'uvéite au sein des patients souffrant d'une maladie de Lyme oculaire a été évaluée par Mikkilä, qui retrouvait dix cas d'uvéites dans une série de vingt cas de maladie de Lyme oculaire [15].

PHYSIOPATHOLOGIE

L'inflammation peut être due à une atteinte secondaire immune ou due à l'infection directe des tissus intraoculaires par les spirochètes [18]. Des études expérimentales ont montré une dissémination hématogène des spirochètes dans le vitré, suite à une inoculation intrapéritonéale [38]. Dans un cas dont le diagnostic avait été celui d'endophtalmite, un organisme dont l'aspect était celui de *Borrelia burgdorferi* a pu être détecté par examen histopathologique an sein des tissus intraoculaires [24]. Chez un patient séropositif pour la maladie de Lyme, la PCR pour l'endoflagelline de *B. burgdorferi* a été retrouvée positive dans le vitré et le liquide cérébrospinal [29]. S'il est donc bien établi que les spirochètes peuvent atteindre l'intérieur de l'œil, les mécanismes par lesquels ils pénètrent la barrière hémato-rétinienne restent incompris — comme c'est le cas pour l'invasion du système nerveux central [39].

B. burgdorferi a été clairement impliquée, chez l'animal, dans le développement de phénomènes auto-immunitaires cardiaques et articulaires [40]. Si, chez l'humain, de nombreux arguments plaident en faveur de tels mécanismes, aucune équipe n'a encore pu le démontrer et la controverse reste vive [41]. Au niveau oculaire, il a été proposé que des réactions croisées entre des antigènes de *B. burgdorferi* et des autoantigènes rétiniens puissent être impliquées dans le développement de la maladie de type *birdshot*. Ce point fait toujours l'objet de débats [42], néanmoins cette hypothèse est plutôt aujourd'hui discréditée. Ainsi, on ne sait toujours pas si les manifestations chroniques de la maladie de Lyme, surtout celles qui persistent après un traitement antibiothérapeutique, représentent la persistance de l'agent infectieux ou des mécanismes auto-immunitaire.

TYPES D'UVÉITES OBSERVÉS DANS LA MALADIE DE LYME

UVÉITE ANTÉRIEURE

L'uvéite antérieure peut avoir un aspect non granulomateux avec des fins précipités rétrodescemétiques, mais elle a plus souvent un aspect granulomateux et peut se présenter avec des synéchies postérieures et des nodules sur le stroma irien. Elle peut également être accompagnée de *snowbanking* [31]. L'uvéite antérieure, en particulier les précipités rétrodescemétiques, peut être associée à une kératite stromale [43]. Dans la série de sept cas d'uvéites présentée par Karma *et al.*, un cas était une uvéite antérieure [29]. Il s'agissait d'un cas d'uvéite antérieure bilatérale survenue six ans après l'infection par *B. burgdorferi* dont l'évolution a été favorable sans traitement systémique avec une persistance d'une acuité visuelle à 20/15.

UVÉITE INTERMÉDIAIRE

Les inflammations du vitré paraissent être très fréquentes dans les uvéites dues à la maladie de Lyme. Elles semblent surtout être associées à des uvéites postérieures ou des panuvéites et vascularites [29]. Elles peuvent être associées à un œdème maculaire et un œdème papillaire [44] (fig. 10-1). Le vitré peut avoir un aspect opaque diffus, présenter des « œufs de fourmis » ou être fibreux organisé [20, 29]. La vitrite est souvent associée à d'autres signes postérieurs [29]. Nous avons rapporté deux cas tardifs d'uvéite intermédiaire chez des patients présentant des signes systémiques de maladie de Lyme. Le premier cas avec « œufs de fourmis » au niveau de la partie inférieure de la base du vitré ainsi que du *snowbanking* au niveau de la pars plana inférieure, sans atteinte maculaire, vasculaire ni papillaire. L'évolution a été rapidement favorable après traitement [20]. Le second cas était celui d'une patiente suivie en neurologie pour céphalées depuis quatre ans avec vitrite, œdème maculaire, vascularite périphérique et chute bilatérale de vision sans inflammation du segment antérieur et des papilles. L'évolution sous traitement a été favorable du point de vue inflammatoire mais les cicatrices post-œdème maculaire cystoïde ont été responsables d'une altération de la vision [20].

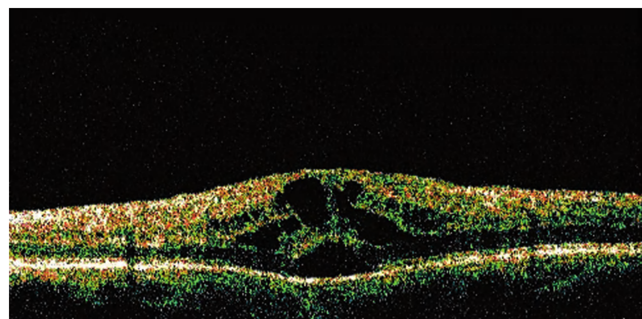


Fig. 10-1 **OCT d'un cas d'uvéite due à la maladie de Lyme.** *Un œdème maculaire cystoïde et un décollement rétinien séreux sont observables.*

UVÉITE POSTÉRIEURE

Vascularites rétiniennes

Les vascularites rétiniennes peuvent être uni- ou bilatérales [20, 29]. Dans une série de sept patients avec uvéites, six avaient des signes de vascularite rétinienne et de vitrite [29]. Elle était en général associée à un œdème papillaire. Elle peut accompagner une uvéite intermédiaire. Un retard de circulation peut être observé à la fluoroangiographie et les artères autour du nerf optique peuvent être occluses. Sept cas de vascularite rétinienne avec preuve clinique et sérologique de maladie de Lyme ont été rapportés par Leys *et al.* [45]. Trois patients présentaient une perte soudaine de vision. On pouvait observer un engorgement veineux, des hémorragies, des infiltrats périveineux et des taches blanches rétiniennes (fig. 10-2). Des occlusions artérielles étaient observées chez deux patients. Quatre patients avaient une association d'uvéite chronique, d'œdème maculaire et de vasculite rétinienne et de néovais-

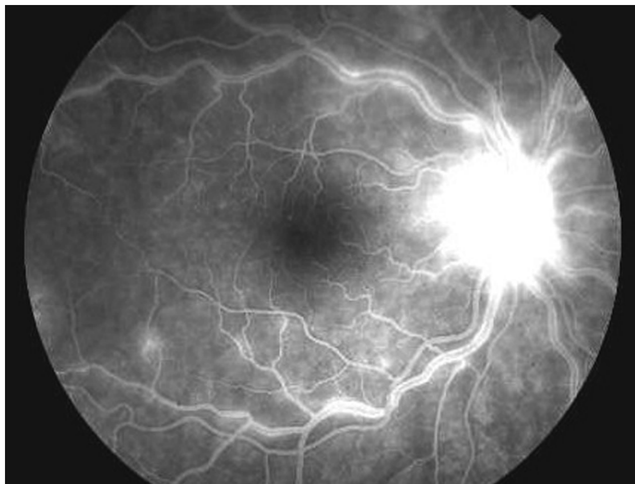


Fig. 10-2 ***Fluoroangiographie d'un cas d'uvéite due à une maladie de Lyme.*** *La vascularite veineuse et la papillite sont bien observables aux temps tardifs.*

seaux. Une réponse thérapeutique fut observée chez trois patients présentant une vascularite rétinienne aiguë en quelques semaines et une résolution avec bonne acuité visuelle sans récidive fut obtenue en quelques mois. Chez les quatre patients avec uvéite chronique, la régression fut plus lente et une photocoagulation panrétinienne au laser fut nécessaire chez un patient [45].

Neurorétinites

Les neurorétinites dues à la maladie de Lyme ont été observées par divers auteurs [24, 29, 46]. Dans sa série de sept cas d'uvéites, Karma rapportait quatre cas qui présentaient des signes de neurorétinite. Ces neurorétinites sont survenues aux stades tardifs de la maladie, deux à quatre ans après l'infection par *B. burgdorferi* [29]. Schönherr *et al.* ont décrit un cas de neurorétinite ayant l'aspect typique d'étoile maculaire survenu cinq semaines après infection par *B. burgdorferi*. Les auteurs ont obtenu une bonne résolution visuelle et inflammatoire après traitement corticoïde et antibiotique oral [46]. Un cas de neurorétinite chronique démontré par la présence d'IgM anti-*Borrelia burgdorferi* par ELISA au niveau du liquide cérébrospinal a été rapporté par Karma *et al.* [21]. Les images fluoroangiographiques étaient particulières et comprenaient des lésions multifocales confluentes de la neurorétine postérieure accompagnées d'œdème maculaire cystoïde et d'œdème papillaire. Dans ce cas, malgré un traitement antibiotique de longue durée, les lésions se sont étendues pendant cinq ans. Ces mêmes auteurs avaient déjà rapporté que les cas de neurorétinites, incluant ce dernier cas, ne répondent pas du tout aux antibiotiques. Ces auteurs concluent que la non-réponse au traitement suggère une persistance de l'inflammation ou même une persistance de l'infection de la neurorétine par *Borrelia*.

Choroïdites et atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les uvéites de la maladie de Lyme peuvent se présenter sous forme de choroïdite périphérique multifocale, ayant un aspect circulaire atrophique associé à une inflammation intraoculaire [15, 47] (fig. 10-3). D'autres cas de choroïdite peuvent avoir l'aspect de multiples atteintes de petite taille au niveau de la choroïde ou situées au niveau de l'épithélium pigmentaire [29]. On peut observer une fluorescence tardive au niveau choriocapillaire ou un effet de masque venant de l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle peut prendre l'aspect final d'une rétinite pigmentaire.

PANUVÉITES

Dans un cas ayant mené à la cécité de l'œil et dont le diagnostic avait été celui d'endophtalmie, le diagnostic de panuvéite a pu être fait par isolation de *B. burgdorferi* des tissus intraoculaires [24]. Dans ce cas, l'uvéite était particulièrement sévère et s'est développée au stade précoce de la maladie de Lyme. Un autre cas s'est manifesté par une iridocyclite et une papillite chez une enfant de neuf ans [44]. Dans la série de sept cas d'uvéite de Karma *et al.*, quatre cas se sont initialement présentés sous forme de panuvéite avec des précipités granulomateux ; un patient présentait un œdème de l'iris et des petits nodules dispersés sur l'iris [29].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Étant donné ses multiples formes, l'uvéite de la maladie de Lyme peut évoquer de nombreuses causes et peut particulièrement ressembler à celle due à la syphilis (cf. chapitre 9) : kératite interstitielle, nodules iriens, rétinochoroïdite, neurorétinite, atteinte papillaire et atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle peut également ressembler aux uvéites dues à la sarcoïdose, à la tuberculose et, dans certains cas, à la toxoplasmose. En cas de neurorétinite, le diagnostic différentiel avec la maladie de la griffe du chat sera principalement évoqué. Elle peut également ressembler à l'épithéliopathie en plaques (AMPPE). On ne peut trop insister sur le rôle de l'histoire clinique dans le diagnostic final d'uvéite due à la maladie de Lyme, en particulier dans les zones endémiques, où de nombreux patients auront une sérologie positive pour *B. burgdorferi*.

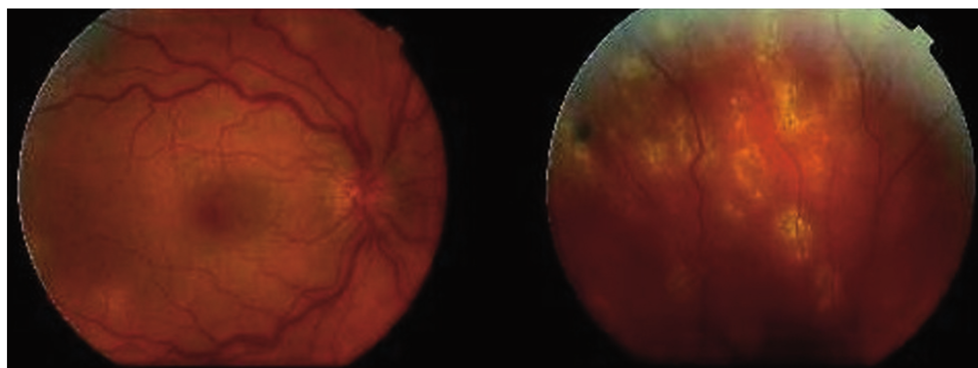
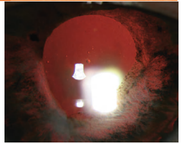


Fig. 10-3 ***Lésions choriorétiniennes multifocales périphériques dans une uvéite due à une maladie de Lyme.***



Méthodes diagnostiques

Si l'érythème migrant est pathognomonique de la borréliose de Lyme, les autres atteintes nécessitent une confirmation par tests microbiologiques. Les tests dont on dispose reposent sur la mise en évidence directe de *Borrelia* (analyse directe) ou la détection d'anticorps spécifiques (analyse indirecte).

ANALYSE DIRECTE

La détection directe du micro-organisme par microscopie a une utilité très limitée et n'a été rapportée qu'une fois dans la littérature ophtalmologique [48].

Borrelia burgdorferi peut être cultivé à partir de différents tissus ou fluides de patients. Elle sera positive dans 40 % à 80 % des cas à partir de biopsies d'érythème migrant. Le rendement est moindre quand les cultures sont réalisées à partir du sang de malades (en dessous des 5 %) [49]. La culture des souches à partir de prélèvements oculaires humains n'a été décrite qu'une fois [50].

La PCR permet de pallier partiellement ces problèmes de rendement. Son intérêt réside dans sa rapidité (deux jours), mais sa sensibilité est fonction du type de prélèvement et de la nature de l'infection (aiguë ou chronique). Il ne faut pas oublier que cette technique peut donner des faux négatifs (quantité insuffisante d'ADN par rapport au seuil de détection de la méthode, présence de l'ADN polymérase dans le prélèvement) [51, 52]. Actuellement, la PCR est utilisée soit en phase précoce — lors d'une forte suspicion de la maladie alors qu'il est encore trop tôt pour que la sérologie se positive —, soit pour le diagnostic des patients présentant des manifestations chroniques non spécifiques — à ce stade de la maladie, la sérologie ne peut distinguer une infection chronique d'une infection passée. Elle permettra alors d'affirmer la présence ou non de l'ADN du germe. Toutefois, en cas de négativité, elle ne permettra pas d'éliminer le diagnostic puisque la phase tardive peut être liée soit à la présence du germe, soit à des phénomènes immunologiques (cf. *supra*). La PCR ne différencie pas les organismes morts des vivants. Elle n'est donc pas utile dans le suivi d'une antibiothérapie.

Le tableau 10-II exprime la sensibilité de la culture et de la PCR en fonction des atteintes cliniques aux différents stades de la maladie de Lyme. La sensibilité est de 50 % à 70 % sur les biopsies cutanées et sur celles de tissu synovial. L'analyse par PCR du liquide cérébrospinal est plus sensible lorsque la maladie dure depuis moins de deux semaines (50 %) et tombe à 13 % en cas de durée plus longue que deux semaines [3].

La PCR sur prélèvements de vitré de patients a permis de confirmer le diagnostic de maladie de Lyme dans plusieurs cas d'uvéites [15, 19, 29, 53]. Pleyer *et al.* ont démontré que la PCR sur les urines était un bon moyen diagnostique pour rechercher une maladie de Lyme chez des patients présentant une uvéite et des signes cliniques de maladie de Lyme [54] : quatre (sur six) patients suspects de maladie de Lyme avaient un ELISA positif, alors que les six patients avaient un *western blot* positif et une PCR positive sur les urines, tandis que deux des trente contrôles avaient une sérologie positive et aucun n'avait une PCR positive sur les urines.

ANALYSE INDIRECTE

L'immunofluorescence indirecte (IFI), technique initialement utilisée, a dû être abandonnée car peu reproductible, non standardisée et opérateur-dépendante [55]. Actuellement, on procède à un test de dépistage dont la sensibilité est élevée (ELISA) ; si celui-ci revient positif ou douteux, on le confirme par un test dont la spécificité est élevée (*western blot*).

Les tests ELISA de troisième génération utilisent des antigènes recombinants ou des peptides synthétiques spécifiques et sensibles. Les antigènes les plus sensibles sont, pour la détection d'IgM, le peptide synthétique pepC10, et pour la détection d'IgG l'antigène recombinant VlsE [3]. Ces tests ont permis de diminuer les réactions croisées qui existent avec d'autres bactéries.

Cependant, aucun antigène utilisé ne permet à lui seul d'assurer une sensibilité suffisante aux différents stades de la maladie, d'autant plus si l'on tient compte de l'hétérogénéité des souches européennes de *Borreliae*. Par ailleurs, la possibilité de réactions faussement positives existe en cas d'endocardite infectieuse, d'infection par d'autres spirochètes, des virus du groupe herpès dont la mononucléose, le VIH ou encore chez les porteurs d'anticorps antinucléaires (ANA) ou de facteur rhumatoïde (FR). Pour pallier ce risque de faux positifs, la réalisation d'un *western blot* est utile dans les cas litigieux [56].

Le *western blot* étudie la réponse des anticorps vis-à-vis des différents antigènes de *Borrelia burgdorferi sensu lato* et confirme les résultats obtenus en immunofluorescence indirecte ou en ELISA. Il fournit donc une analyse qualitative de la réponse IgM et IgG, en précisant quelles protéines antigéniques de *Borrelia burgdorferi* sont reconnues par le sérum testé. Cette technique utilisait au départ comme antigène un lysat de toute la cellule de *Borrelia*, avec comme résultante un test non standardisé, notamment dans les critères d'interprétation [57]. L'utilisation d'antigènes recombinants permet de sélectionner des antigènes spécifiques, de combiner des antigènes homologues provenant de souches différentes et d'utiliser des antigènes exprimés *in vivo*. La sensibilité est au moins

Tableau 10-II – Les différents tests microbiologiques et leur sensibilité en fonction des stades cliniques de la maladie de Lyme.

Stade	Manifestations cliniques	Détection d'anticorps		Culture et PCR	
		Prélèvement	Sensibilité	Biopsie	Sensibilité
I (précoce, localisé)	Érythème migrant	Sérum	20 %-50 %	Cutanée	50 %-70 %
II (précoce, disséminé)	Érythème multiple	Sérum	70 %-90 %	Cutanée	
	Lymphocytome	Sérum		Cutanée	
	Cardite	Sérum		Cœur	ND
	Neuroborréliose aiguë	LCS/sérum		LCS	10 %-30 %*
III (tardif, persistant)	Arthrite	Sérum	~100 %	Synoviale	50 %-70 % (PCR)**
	Acrodermite chronique atrophiante	Sérum		Cutanée	50 %-70 %
	Neuroborréliose chronique	LCS/sérum		LCS	ND

LCS, liquide cérébrospinal ; ND, pas de données.
* Jusqu'à 50 % si la maladie dure depuis moins de deux semaines, 13 % au-delà de deux semaines.
** Meilleure sensibilité sur biopsie de tissu synovial que sur liquide synovial.

égale, voire supérieure, au test conventionnel sur lysat cellulaire. Les tests utilisés doivent couvrir les antigènes des espèces de *Borrelia* du pays concerné. En cas d'analyse du liquide cérébrospinal, le rapport des anticorps du liquide céphalo-rachidien sur les anticorps sériques doit être réalisé.

Le tableau 10-II présente, en fonction des stades cliniques de la maladie, les différents tests microbiologiques et leur sensibilité. La sensibilité des méthodes de détection des anticorps est fonction du stade évolutif : 20 % à 50 % au stade primaire, avec une prédominance d'IgM ; 70 % à 90 % au stade secondaire, avec une prédominance d'IgM pour les cas plus récents et d'IgG pour les cas plus chroniques ; près de 100 % au stade tertiaire, avec en général uniquement des IgG [3].

Les taux d'IgM ne sont détectables qu'une à trois semaines après le début de la maladie chez 50 % des patients ; autrement dit, près de 50 % des patients ont une sérologie négative à ce stade [49]. Ce n'est que dans un second temps (trois à quatre semaines plus tard) qu'une seconde sérologie pourra se positiver. À ce stade une antibiothérapie, même inadéquate, peut bloquer la réponse immune, rendant le patient séronégatif de manière permanente et ce en dépit d'une infection active à *B. burgdorferi* [58].

Sans traitement, le taux d'IgM est maximal en six à huit semaines, puis diminue progressivement jusqu'à disparaître. Néanmoins, la synthèse d'IgM peut se maintenir plusieurs mois ou même réapparaître dans certaines formes chroniques de la maladie, traduisant souvent une réactivation de l'infection (contre un autre antigène), ce qui suggère que le spirochète reste vivant dans l'organisme durant toute la maladie [59].

Les taux d'IgG ne sont pas mesurables avant six à huit semaines. Cette synthèse peut persister des années, même après la guérison, mais généralement disparaît, surtout après une antibiothérapie adaptée.

L'interprétation des données sérologiques doit donc être prudente et tenir compte des données cliniques. En effet, la présence d'IgM ne signifie pas obligatoirement une infection aiguë, mais peut refléter également une réactivation au cours de la phase chronique.

La séropositivité est non significative à elle seule d'une maladie de Lyme sans contexte clinique. Un taux non négligeable de patients asymptomatiques se sont révélés séropositifs pour les IgG spécifiques à *B. burgdorferi* (zones d'endémie, à la suite d'un contact asymptomatique avec le germe ou parce que les sujets ont présenté la maladie de Lyme des années auparavant).

Une sérologie négative n'exclut pas non plus la maladie de Lyme en présence d'un contexte clinique évocateur car la réponse en anticorps est lente à apparaître et que les sérologies peuvent se négativiser après traitement antibiothérapeutique (même inadapté). La disparition des anticorps ne permet cependant pas d'évaluer la réponse thérapeutique [3]. Il existe aussi certainement, en Europe, d'authentiques borrélioses séronégatives dans les cas où les critères sérologiques utilisés étaient ceux validés aux États-Unis. Au stade chronique de la maladie, les tests sérologiques ne permettent pas de distinguer une infection chronique évolutive d'une infection passée, sauf en cas d'apparition d'IgM contre une autre protéine de *B. burgdorferi*.

Stratégie thérapeutique et évolution après traitement

Stades précoces

Lors des formes typiques avec érythème migrant, l'antibiothérapie *per os* de courte durée prévient en général l'apparition de complications extracutanées. Actuellement (tableau 10-III), on recommande les classes d'antibiotiques suivantes : tétracyclines, pénicillines, céphalosporine de deuxième génération. On notera que la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant et la femme enceinte.

Le traitement de l'uvéite due à la maladie de Lyme repose sur l'association d'un traitement local de l'inflammation intraoculaire et sur une antibiothérapie systémique. Le premier choix est la doxycycline 100 mg deux fois par jour *per os* pour une durée de trois semaines minimum. En cas d'uvéite sévère, de neuroborréliose associée, de résistance ou de récidive, une antibiothérapie par voie intraveineuse est préférée, le premier choix étant la ceftriaxone 2 g par jour en une prise pour un minimum de trois semaines [5]. Une corticothérapie systémique est alors souvent associée [60].

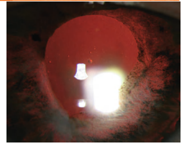
Stade chronique

Les formes chroniques restent difficiles à traiter et nécessitent une antibiothérapie au long cours (tableau 10-III). Pour les cas plus compliqués ou atypiques, le traitement étant affaire de spécialistes, il sera adapté au cas par cas mais repose globalement sur les mêmes familles d'antibiotiques, seules diffèrent les doses, la durée et la voie d'administration. On se référera à l'avis du praticien compétent dans ce domaine le cas échéant.

Tableau 10-III – Traitements de la maladie de Lyme.

Stade	Antibiotique	Administration	Dosage	Durée	Indication
I	Doxycycline	*Per os*	1 x 100 mg	14 jours	Premier choix (pas avant 8 ans)
	Amoxycilline	*Per os*	3 x 500 mg (75-10 mg/kg*)	21 jours **	Si tétracyclines contre-indiquées
	Céfuroxime	*Per os*	2 -3 x 500 mg (30-50 mg/kg*)	21 jours **	Si tétracyclines contre-indiquées
	Azithromycine	*Per os*	2 x 500 mg (15 mg/kg*)	14-21 jours	Si allergie aux β-lactames ou mauvaise compliance
II et III	Ceftriaxone	IV/IM	2 g (75-100 mg/kg*)	14-21 jours	Premier choix (21j si durée des Symptomes > 6 mois)
	Cefotaxime	IV	3 g (50 mg/kg*)	14 jours	Si ceftriaxone contre-indiqué
	Pénicilline G	IV/IM	4 x 250.000 UI (100 000 IU/kg*)	14 jours	
	Doxycycline	*Per os*	2 x 100 mg	2 jours (dose de charge)	Si allergie aux β-lactames (pas avant 8 ans)
		Per os	1 x 100 mg	8 jours (entretien)	

* Dose chez l'enfant.
** Un traitement de 10 (5) jours suffit en cas de simple érythème chronique migrant.



ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

La plupart du temps, le tableau clinique régresse pendant ou peu après l'antibiothérapie, principalement lors des phases d'infection localisée et de dissémination. La régression des manifestations tardives de la maladie de Lyme est plus lente après traitement (des mois voire des années)[61]. En cas de persistance des symptômes, il faudra d'abord s'assurer que l'antibiothérapie a été bien adaptée. Si tel est le cas, il faudra évoquer la possibilité d'une maladie intercurrente (transmission par les tiques *Ixodes* d'autres agents pathogènes) ou même à la possibilité d'une co-infection[62, 63]. Il ne faudra pas exclure non plus dans ces cas une infection active persistante secondaire à la survie des spirochètes dans des sites intracellulaires ou à l'inefficacité du système immunitaire à les éliminer[64]. En effet, *Borrelia* est principalement un pathogène extracellulaire mais peut parfois survivre en intracellulaire[65]. C'est cette persistance de manifestations tardives en dépit du traitement qui a aussi fait évoquer l'hypothèse de manifestations inflammatoires auto-immunes[66, 67]. Devant des symptômes persistants, en pratique la difficulté principale sera donc de différencier une affection active difficilement accessible à l'antibiothérapie, de phénomènes auto-immuns. Or, aucun test de laboratoire ne permet de différencier ces deux situations. Après traitement, une réversion sérologique peut survenir ; à l'inverse, une montée significative du taux d'anticorps et/ou l'apparition de nouvelles bandes au *western blot* doivent être interprétées comme une infection active[68].

Vaccin

Un vaccin a été mis sur le marché en 1999 puis retiré en 2002 pour des raisons de ventes insuffisantes éventuellement liées au développement d'arthrites[69].

CONCLUSION

La maladie de Lyme est loin d'être exceptionnelle. En Europe, on peut parler d'endémicité de cette infection dans les régions forestières. Si les personnes les plus exposées sont les bûcherons et les forestiers, la maladie menace aussi les promeneurs citadins et autres estivants fréquentant les bois et les parcs. Le diagnostic d'uvéite due à une maladie de Lyme nécessite un bon jugement clinique et un protocole en deux temps, utilisant un test sensible de dépistage (ELISA) et confirmant les patients *borderlin* et les patients positifs avec un test plus spécifique mais moins sensible (*western blot*). La réponse favorable au traitement sera un élément supplémentaire pour étayer le diagnostic.

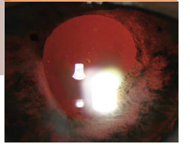
En raison de sa gravité, la maladie de Lyme doit retenir l'attention de tous les médecins, notamment des ophtalmologistes qui peuvent être les premiers à être consultés.

Vu ses formes cliniques très diverses et parfois fort déroutantes, le diagnostic de maladie de Lyme doit être systématiquement évoqué. Un interrogatoire soigneux (à la recherche de facteurs de risque et de signes ou symptômes associés) permet de cibler les patients chez qui une sérologie sera demandée. En effet, étant donné les risques de faux positifs, un dépistage systématique chez tous les patients atteints d'uvéite nous semble à éviter. Une antibiothérapie bien conduite permettra d'améliorer la situation chez un grand nombre de patients. Malheureusement, les formes persistantes, en particulier les neurorétinites, sont difficiles à prendre en charge.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Steere AC. Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006, *118* : 625-633.
[2] Burgdofer W. Lyme borreliosis: ten years after discovery of the etiologic agent, Borrelia burgdorferi. *Infection* 1991, *19* : 257-262.
[3] Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. Mini Review. *Ann Med* 2005, *37* : 568-579.
[4] Cornet M. Maladie de Lyme. Institut Pasteur. 2008. www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0hm/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/maladie-de-lyme.
[5] Labalette P. Maladie de Lyme. *In* : *Uvéite*. B. Bodaghi, P. LeHoang (ed.). Elsevier-Masson, Paris, 2009 : 286-289.
[6] Hubálek Z. Epidemiology of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol* 2009, *37* : 31-50.
[7] Clément J. Lyme epidemiology in Belgium. 2002 Lyme borreliosis reference center. http://www.sbimc.org/2002/spring/Clement/sld001.htm.
[8] Schwaiger K, Bauer J. [Epidemiology of emerging and resurging vector-borne diseases with special attention to climate change in Germany (review).] *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2009, *122* : 141-160.
[9] Bacon RM. Lyme Disease. Morbidity and Mortality Weekly Report 2007, *56* : 573-576. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5623a1.htm.
[10] Marques AR. Lyme disease : an update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001, *1* : 541-549.
[11] Melski JW. Lyme borreliosis. *Semin Cutan Med Surg* 2000, *19* : 10-8.
[12] Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000, *31* : 533-542.
[13] Nadelman RB, Wormsr GP. Erythema migrans and early Lyme disease. *Am J Med* 1995, *98* : 15s-23s.
[14] Schönherr U, Lang GE, Meythaler FH. [Bilateral Leber's neuroretinitis stellata in Borrelia burgdorferi seroconversion.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991, *198* : 44-47.
[15] Mikkila HO, Seppala IJ, Viljanen MK. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophtalmol* 2000, *107* : 581-587.
[16] Krist D, Wenkel H. Posterior scleritis associated with Borrelia burgdorferi (Lyme disease) infection. *Ophtalmol* 2002, *109* : 143-145.
[17] Miyashiro, MJ, Yee RW, Patel G *et al*. Lyme disease associated with unilateral interstitial keratitis. *Cornea* 1999, *18* : 115-116.
[18] Mikkila HO, Seppala IJ, Leirisalo-Repo M *et al*. The etiology of uveitis: the role of infections with special reference to Lyme borreliosis. *Acta Ophtalmoll Scand* 1997, *75* : 716-719.
[19] Mikkila HO, Seppala IJ, Leirisalo-Repo M *et al*. The significance of serum anti-borrelia antibodies in the diagnostic work-up uveitis. *Eur J Ophtalmol* 1997, *7* : 251-255.
[20] Kadz B, Putteman A, Verougstraete C *et al*. La maladie de Lyme du point de vue de l'ophtalmologue. *J Fr Ophtalmol* 2005, *28* : 218-223.
[21] Karma A, Stenborg T, Summanen P *et al*. Long-term follow-up of chronic Lyme neuroretinitis. *Retina* 1996, *16* : 505-509.
[22] Verougstraete C. White spots syndromes. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001, *279* : 67-78.
[23] Brazis PW, Lee AG. Optic disk edema with a macular star. *Mayo Clin Proc* 1996, *71* : 1162-1166.
[24] Kauffmann DJ, Wormser GP. Ocular Lyme disease: case report and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 325-327.
[25] Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW *et al*. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophtalmol Strabismus* 2000, *37* : 254-259.
[26] Mastrianni JA, Galetta SL, Raps EC *et al*. Isolated fascicular abducens nerve palsy and Lyme disease. *J Neuroophtalmol* 1994, *14* : 2-5.
[27] Carvounis PE, Mehta AP, Geist CE. Orbital myositis associated with Borrelia burgdorferi (Lyme disease) infection. *Ophthalmol* 2004, *111* : 1023-1028.
[28] Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002, *86* : 341-349.

[29] Karma A, Seppälä I, Mikkilä H *et al*. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 127-135.
[30] Steere AC, Duray PH, Kauffmann DJ *et al*. Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. *Ann Intern Med* 1985, *103* : 382-384.
[31] Winward KE, Smith JL, Culbertson WW *et al*. Ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1989, *108* : 651-657.
[32] Smith JL, Winward KE, Nicholson DF *et al*. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1991, *11* : 7-15.
[33] Rothova A, Kuiper H, Spanjaard L *et al*. Spiderweb vitritis in Lyme borreliosis. *Lancet* 1991, *337* : 490-491.
[34]Sigal LH. Persisiting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *Am J Med* 1995, *99* : 440.
[35] Steere AC, Gross D, Meyer AL *et al*. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. *Autoimmun* 2001, *16* : 263-268.
[36] Isogai E, Isogai H, Kotake S *et al*. Detection of antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 23-30.
[37] Rosenbaum JT, Rahn DW. Prevalence of Lyme disease among patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 462-463.
[38] Duray PH, Johnson RC. The histopathology of experimentally infected hamsters with the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986, *181* : 263-269.
[39] Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle U *et al*. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: From infection to inflammation. *Mol Med* 2008, *14* : 205-212.
[40] Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H *et al*. Evidence of Borrelia autoimmunity-induced component of lyme carditis and arthritis. *J Clin Microbiol* 2005, *43* : 850-856.
[41] Stricker RB. Searching for autoimmunity in antibiotic-refractory lyme arthritis. *Mol Immunol* 2008, *45* : 3023-3024.
[42] Holak HM, Szymaniec S, Holak SA. The pathogenesis of birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006, *51* : 446-447.
[43] Hoang-Xuan T, Menuet C, Abirached G. Kératite dans la maladie de Lyme. *J Fr Ophtalmol* 1994, *17* : 513-521.
[44] Boutros A, Rahn E, Nauheim R. Iritis and papillitis as a primary presentation of Lyme disease. *Ann Ophthalmol* 1990, *22* : 24-25.
[45] Leys AM, Schönherr U, Lang GE *et al*. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995, *259* : 205-214.
[46] Schönherr U, Lang GE, Meythaler FH. [Bilateral Leber's neuroretinitis stellata in Borrelia burgdorferi seroconversion.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991, *198* : 44-47.
[47] Lardenoye CW, Van der Lelij A, de Loos WS *et al*. Peripheral multifocal chorioretinitis: a distinct clinical entity? *Ophthalmol* 1997, *104* : 1820-1826.
[48] Schubert HD, Greenebaum E, Neu HC. Cytologically proven seronegative Lyme choroiditis and vitritis. *Retina* 1994, *14* : 39-42.
[49] Aguero-Rosenfeld ME, Nowakoski J, Bittker S *et al*. Evolution of the serologic response to Borrelia burgdorferi in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996, *34* : 1-9.
[50] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H *et al*. First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy. *J Clin Neuroophtalmol* 1993, *13* : 155-161.
[51] Schmidt BL. PCR in laboratory diagnosis of human Borrelia burgdorferi infections. *Clin Microbiol Rev* 1997, *10* : 185-201.
[52] Van Dam AP. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001, *1* : 413-427.
[53] Hilton E, Smith C, Sood S. Ocular Lyme borreliosis diagnosed by polymerase chain reaction on vitreous fluid. *Ann Intern Med* 1996, *125* : 424-425.
[54] Pleyer U, Priem S, Bergmann L *et al*. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine of patients with ocular Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 552-555.
[55] Lane RS, Lennette ET, Madigan JE. Interlaboratory and intralaboratory comparisons of indirect immunofluorescence assays for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1990, *28* : 1774-1779.
[56] Magnarelli LA. Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease. *Am J Med* 1995, *98* : 10s-12s.
[57] Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN *et al*. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993, *168* : 1073.
[58] Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ *et al*. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T-and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi. *N Engl J Med* 1989, *320* : 1279-1280.
[59] Hilton E, Tramontano A, Devoti J *et al*. Temporal study of immunoglobin M seroreactivity to Borrelia burgdorferi in patients treated for Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997, *35* : 774-776.
[60] Bodaghi B. Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf* 2007, *17* : 518-522.
[61] Logigian EL, Kaplan RF, Sterre AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1991, *324* : 1137.
[62] Gayle A, Ringdahl E. Tick-borne diseases. *Am Fam Physician* 2001, *64* : 461-466.
[63] Krause PJ, McKay K, Thompson CA *et al*. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlic and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002, *34* : 1184-1191.
[64] Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1997, *15* : 63-92.
[65] Singh SK, Girschick HJ. Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi. *Lancet Inf Dis* 2004, *4* : 575-583.
[66] Sigal LH, Tatum AH. Lyme disease patients'serum contains IgM antibodies to Borrelia burgdorferi that cross-react neuronal antigens. *Neurology* 1998, *38* : 1439-1442.
[67] Hemmer B, Gran B, Zhao Y *et al*. Identification of candidate T-cell epitopes and molecular mimics in chronic Lyme disease. *Nat Med* 1999, *5* : 1346-1347.
[68] Craft JE, Fischer DK, Shimamoto GT *et al*. Antigens of Borrelia burgdorferi recognized during Lyme disease. Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness. *J Clin Invest* 1986, *78* : 934-939.
[69] Günther G, Haglund M.Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *CNS Drugs* 2005, *19* : 1009-1032.



CHAPITRE 11

Leptospirose et uvéites

N. DUCHÂTEAU

Épidémiologie

La leptospirose est une maladie des pays tropicaux, survenant pendant la saison des pluies. Cependant, elle a été décrite partout dans le monde, y compris dans les pays tempérés en été et automne. Elle touche de préférence l'homme jeune, principalement par exposition professionnelle : éleveurs, travailleurs de rizières, égoutiers, personnel d'abattoirs, vétérinaires. Le risque lors des loisirs se rencontre au cours de la baignade en eau douce, la pêche ou le canotage.

Physiopathologie

L'agent causal est le leptospire. Il s'agit d'un spirochète du genre *Leptospira*, bactérie spiralée, hélicoïdale, à gram négatif, aérobie et mobile. La contamination des sols et de l'eau s'effectue par l'urine d'animaux infectés, en particulier les rongeurs. La transmission directe à l'homme est possible par morsure de rat mais, le plus souvent, elle est indirecte par l'intermédiaire des milieux hydriques : pénétration de la bactérie par érosions cutanées ou en muqueuse saine (voie conjonctivale, inhalation de gouttelettes, aérosols). La pénétration cutanéomuqueuse de leptospires entraîne une bactériémie, puis une dissémination à différents organes (foie, reins, poumons, cœur, système nerveux central). L'incubation dure de six à quatorze jours.

Diagnostic biologique

Il est difficile à obtenir ; la bactériologie comme la sérologie doivent être mises à contribution successivement, sans hésiter à répéter les prélèvements. À la phase bactériémique, on peut isoler la bactérie. La culture du leptospire à partir de sang, de liquide cérébrospinal ou d'urine, est lente et nécessite des milieux spéciaux. Puis, à partir du dixième ou douzième jour, on a recours à des tests sérologiques. La réaction d'agglutination microscopique de Martin et Petit (*Microscopic Agglutination Test*, MAT) est la réaction de référence. Cette technique a des limites : la nécessité de micro-organismes vivants, l'existence de nombreux sérotypes occasionnant des faux négatifs et la présence d'anticorps résiduels dans la population des zones endémiques, ce qui crée là aussi des faux positifs. D'autres techniques de type ELISA existent. Plus récemment, des marqueurs sérologiques importants ont été identifiés (lipoprotéine L32 et un antigène de LPS) [1, 2]. Les techniques moléculaires par PCR sont en cours d'évaluation [3].

Manifestations systémiques

Les manifestations systémiques sont polymorphes, pouvant aller d'un syndrome grippal à une défaillance hépatique ou multiviscérale avec une mortalité de 4 % à 10 % : insuffisance rénale, syndrome méningé, manifestations hémorragiques, atteinte pulmonaire ou cardiaque.

Manifestations oculaires, uvéite secondaire à la leptospirose

L'œil peut être atteint à la phase bactériémique aiguë ou à la phase immunologique.

PHASE BACTÉRIÉMIQUE AIGUË

L'incidence des signes oculaires pendant la phase bactériémique aiguë a été rapportée avec des extrêmes particulièrement marqués, allant de 2 % à 90 %. Ils peuvent être infracliniques et sont donc très sous-estimés [4] : hyperhémie conjonctivale, chémosis, hémorragie sous-conjonctivale, hyperhémie papillaire. Historiquement, la présence d'une sclère jaune (liée à l'ictère) et d'un cercle périkératique a été considérée comme un signe pathognomonique de leptospirose systémique sévère. Martins a décrit des signes oculaires plus rares : œdème papillaire, vascularites rétiniennes, hémorragies rétiniennes et exsudats. Aucun cas d'uvéite antérieure n'a été rapporté à la phase aiguë [5, 6].

PHASE IMMUNOLOGIQUE

C'est à cette phase que se développent les uvéites. L'incidence précise des uvéites secondaires à une leptospirose n'est pas

connue ; elle est rapportée à des pourcentages très variables s'échelonnant de 3 % à 92 % [7]. Une récente étude indienne a recherché l'incidence des signes oculaires de manière prospective sur une population de cent soixante-quatorze patients atteints de leptospirose systémique traitée. Trente-deux patients (18,4 %) présentaient des manifestations ophtalmiques, parmi lesquels vingt et un (12,1 %) avaient une uvéite antérieure [6]. Bien que la leptospirose soit une maladie fréquente dans les pays tropicaux, l'incidence des uvéites qui en découlent est probablement sous-estimée du fait d'un long délai entre la maladie initiale et l'apparition des signes oculaires, pouvant aller jusqu'à quatre ans, en moyenne trois à six mois [8]. L'uvéite secondaire à la leptospirose touche typiquement l'homme jeune. Elle peut se manifester par un épisode unique ou de manière récurrente. L'atteinte est uni- ou bilatérale, en proportions équivalentes. Il peut aussi bien s'agir d'une uvéite antérieure modérée que d'une panuvéite sévère [4]. La sévérité n'est pas corrélée à celle des signes généraux Elle semble moindre chez les patients déjà traités [6].

SEGMENT ANTÉRIEUR

L'examen à la lampe à fente retrouve des précipités rétrodescemétiques non granulomateux, blancs, diffus, proches de ceux de l'iridocyclite de Fuchs. Mais la présence d'un cercle périkératique et d'un tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure écarte ce diagnostic. L'inflammation antérieure peut être modérée à sévère avec formation d'un hypopion [8-10].

Une kératite interstitielle est une autre manifestation oculaire immunologique possible de la leptospirose. Une étude la retrouve chez 18 % des patients [11].

La cataracte est une complication connue des uvéites et de la corticothérapie. Dans la leptospirose, elle a la particularité d'évoluer très rapidement, même après contrôle de l'inflammation. La présence d'un hypopion ou de synéchies postérieures est statistiquement corrélée à celle d'une cataracte. Des cas de résorption spontanée du matériel cristallinien ont déjà été décrits dans l'évolution de ces cataractes secondaires à une leptospirose oculaire [10, 12]. Le pronostic visuel est excellent après extraction du cristallin et implantation.

SEGMENT POSTÉRIEUR

L'atteinte postérieure est plus caractéristique. Une hyalite significative est présente dans 76 % des cas, de grade 1 à 4 [8, 10]. Différents aspects sont possibles : exsudats vitréens pouvant s'organiser en « collier de perles », « œufs de fourmi », voiles vitréens libres ou attachés à la papille. Ce dernier aspect est fortement évocateur de la maladie et peut persister plusieurs mois après contrôle de l'inflammation [13]. Les diagnostics différentiels à évoquer sont la toxoplasmose, la sarcoïdose, la nécrose rétinienne aiguë (ARN), l'endophtalmie endogène. D'autres signes d'atteinte postérieure ont été décrits : hyperhémie papillaire, neurorétinite, neuropathie optique, névrite optique rétrobulbaire, signes de vascularites rétiniennes, veineuses principalement (périphlébites) [8].

Des manifestations neurologiques peuvent également entraîner des troubles visuels dans un contexte d'encéphalite ou de paralysies des paires crâniennes III, IV, VI et VII [11].

PATHOGÉNIE DE L'UVÉITE

Des études sur le cheval sont en faveur d'un mimétisme antigénique entre les protéines du leptospire et des antigènes oculaires [14, 15], mais rien ne permet de conclure pour l'homme.

LA LEPTOSPIROSE

- Épidémiologie :
– principalement dans les pays tropicaux, pendant la saison des pluies, également en pays tempérés en été et en automne ;
– touche préférentiellement l'homme jeune lors d'une exposition professionnelle, également de loisir (baignade en eau douce).
- Physiopathologie :
– les leptospires sont des spirochètes ;
– la contamination des sols et de l'eau a lieu par l'urine d'animaux infectés (rongeurs) ;
– la transmission directe à l'homme est possible par morsure mais est le plus souvent indirecte par l'intermédiaire des milieux hydriques : pénétration de la bactérie par érosions cutanées ou par la muqueuse saine (voie conjonctivale, inhalation de gouttelettes, aérosols) ;
– la bactériémie aboutit à la dissémination à différents organes (foie, reins, poumons, cœur, système nerveux central) ;
– l'incubation est de six à quatorze jours.
- Diagnostic biologique :
– la technique de référence, peu spécifique, est le MAT (*Microscopic Agglutination Test*) ;
- Manifestations systémiques : du simple syndrome grippal à une défaillance hépatique ou multiviscérale.
- Manifestations oculaires :
– précoces : hyperhémie conjonctivale, chémosis, hémorragie sous-conjonctivale ;
– tardives : opacités cornéennes stromales, précipités rétrodescemétiques non granulomateux, tyndall, hypopion, cataracte, hyalite, voile vitréen, hyperhémie papillaire, névrite optique, vascularites rétiniennes, hémorragies rétiniennes,
- Traitement :
– pénicilline G en intraveineux ou doxycycline *per os*, dix jours ;
– en cas d'uvéite : corticothérapie locale ou générale.
- Prévention :
– protection vestimentaire des professions exposées (maladie professionnelle) ;
– précaution d'hygiène pour les baignades, la pêche et les sports nautiques ;
– un vaccin tué anti-leptospire existe pour l'homme, efficace et bien toléré.

Traitement

ANTIBIOTHÉRAPIE

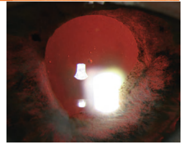
L'antibiothérapie est indiquée à la phase aiguë, pour une durée minimale de dix jours, plus longuement en cas d'atteinte oculaire. La pénicilline G est administrée en intraveineux 150 000 U/kg par jour. L'amoxicilline, la ceftriaxone peuvent être utilisées. En cas d'allergie aux β-lactamines, la doxycycline *per os* est une alternative.

CORTICOTHÉRAPIE

La corticothérapie demeure le principal traitement de l'uvéite, par voie topique, péri-oculaire ou générale selon la sévérité de l'atteinte.

Prévention

La leptospirose peut être reconnue comme maladie professionnelle. Sa prévention repose sur la protection vestimentaire des professions



exposées et sur des précautions d'hygiène pour les baignades, la pêche et les sports nautiques. Un vaccin tué anti-leptospire existe pour l'homme, efficace et bien toléré.

CONCLUSION

La leptospirose existe dans le monde entier. L'uvéite associée à une leptospirose est probablement très sous-diagnostiquée du fait du délai entre les signes systémiques et oculaires. Des progrès sont nécessaires pour améliorer le diagnostic paraclinique, en particulier pour augmenter la spécificité et l'accessibilité des tests.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Haake DA, Chao G, Zuerner RL *et al*. The leptospiral major outer membrane protein LipL32 is a lipoprotein expressed during mammalian infection. *Infect Immun* 2000, *68* : 2276-2285.

[2] Priya CG, Bhavani K, Rathinam SR *et al*. Identification and evaluation of LPS antigen for serodiagnosis of uveitis associated with leptospirosis. *J Med Microbiol* 2003, *52* : 667-673.

[3] Palaniappan RU, Chang YF, Chang CF *et al*. Evaluation of lig-based conventional and real time PCR for the detection of pathogenic leptospires. *Mol Cell Probes* 2005, *19* : 111-117.

[4] Rathinam SR, Namperumalsamy P. Leptospirosis. *Ocul Immunol Inflamm* 1999, *7* : 109-118.

[5] Martins MG, Matos KT, da Silva MV *et al*. Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 75-79.

[6] Pappachan JM, Mathew S, Thomas B *et al*. The incidence and clinical characteristics of the immune phase eye disease in treated cases of human leptospirosis. *Indian J Med Sci* 2007, *61* : 441-447.

[7] Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975, *5* : 413-467.

[8] Rathinam SR, Rathnam S, Selvaraj S *et al*. Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 71-79.

[9] Barkay S, Garzozi H. Leptospirosis and uveitis. *Ann Ophthalmol* 1984, *16* : 164-168.

[10] Rathinam SR, Namperumalsamy P, Cunningham ET Jr. Spontaneous cataract absorption in patients with leptospiral uveitis. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 1135-1141.

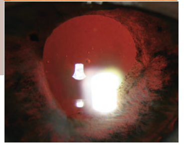
[11] Mancel E, Merien F, Pesenti L *et al*. Clinical aspects of ocular leptospirosis in New Caledonia (South Pacific). *Aust NZ J Ophthalmol* 1999, *27* : 380-386.

[12] Sturman RM, Laval J, Weil VJ. Leptospiral uveitis. *AMA Arch Ophthalmol* 1959, *61* : 633-640.

[13] Doret M, Rohm A. [Ocular complications of benign leptospirosis.]. *Klin Monatsblatter Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1951, *118* : 51-66.

[14] Parma AE, Cerone SI, Sansinanea SA. Biochemical analysis by SDS-PAGE and western blotting of the antigenic relationship between Leptospira and equine ocular tissues. *Vet Immunol Immunopathol* 1992, *33* : 179-185.

[15] Lucchesi PM, Parma AE, Arroyo GH. Serovar distribution of a DNA sequence involved in the antigenic relationship between Leptospira and equine cornea. *BMC Microbiol* 2002, *2* : 3.



CHAPITRE 12

Maladie de Whipple et œil

N. DUCHÂTEAU

Épidémiologie

La maladie de Whipple est une affection systémique rare (un cas par an par million), à prédominance masculine (sex-ratio : 3/1), touchant préférentiellement les personnes dans leur cinquième décennie.

Physiopathologie

L'agent étiologique est *Tropheryma whippelii*, actinomycète à gram positif, de découverte récente, ubiquitaire — il est considéré par certains comme appartenant à la flore buccale normale. Une déficience de l'immunité à médiation cellulaire de type Th1 est probablement en cause dans le déclenchement de la maladie. *Tropheryma whippelii* persiste alors dans les macrophages du duodénum [1].

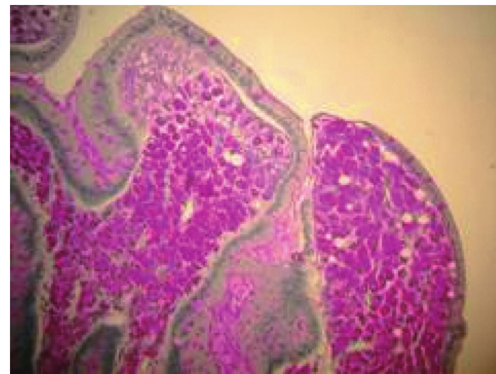


Fig. 12-1 ***Maladie de Whipple.*** *Coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) positive d'une biopsie duodénale (grandissement : × 100).*
(Cliché : d'après J. Le Scanff, I. Durieu, Maladie de Whipple, AKOS (Traité de Médecine [5-0453])

Diagnostic biologique

L'endoscopie digestive haute révèle une muqueuse altérée ; les biopsies permettent de mettre en évidence des macrophages PAS$^+$ (diagnostic histologique, peu sensible ; fig. 12-1). Le diagnostic biologique est confirmé par PCR (ARN 16 S de *Tropheryma whippelii* [2]) ou par immunohistochimie (anticorps spécifiques).

Manifestations systémiques

La maladie de Whipple associe des signes de malabsorption digestive (perte de poids, diarrhée, douleurs abdominales) à des arthropathies. Fièvre, sudations nocturnes, toux sèche, hyperpigmentation cutanée, etc. sont d'autres signes associés à l'atteinte systémique. Arthralgies et myalgies isolées aux articulations périphériques précèdent souvent le diagnostic de nombreuses années.

Des signes neurologiques sont présents dans 10 % à 40 % des cas : troubles cognitifs, anomalies des mouvements oculaires, céphalées, lésions cérébrales focales, etc.

Manifestations oculaires de la maladie de Whipple

L'atteinte oculaire est rare au cours de la maladie de Whipple, concernant environ 6 % des patients [3]. Elle survient généralement, de manière tardive, chez des sujets qui présentent aussi des signes digestifs ou neurologiques.

MANIFESTATIONS INTRAOCULAIRES

Les inflammations intraoculaires les plus fréquemment décrites dans la littérature sont des hyalites, des rétinites et des choroïdites. D'autres manifestations sont possibles, dont des kératites et des hémorragies rétiniennes. Un cas d'uvéite secondaire à une maladie de Whipple a associé une atteinte postérieure comportant une hyalite bilatérale chronique à un œdème maculaire cystoïde, des précipités nodulaires rétiniens et une néovascularisation de la papille, avec une atteinte antérieure mimant une sarcoïdose et comportant précipités rétrodescemétiques et nodules iriens [4]. Playford a rapporté un cas de vascularite rétinienne due à une réaction de Jarisch-Herxeimer [5].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens biologiques standards peuvent montrer une anémie, une hypoalbuminémie et une augmentation de la vitesse de sédimentation. Une angiographie et une IRM cérébrale sont utiles en cas de manifestations neurologiques. S'il n'existe pas d'atteinte digestive ou si les biopsies intestinales sont négatives, une vitrectomie avec examen histologique et PCR peut être très utile pour poser le diagnostic [3]. Razonable a réalisé une PCR sur prélèvement sanguin [6]. Celle-ci était positive pour la maladie de Whipple avant traitement, puis négative un mois et trois mois après traitement. Cet examen a donc été proposé pour contrôler la réponse à l'antibiothérapie ou pour confirmer une récidive.

TRAITEMENT DE L'UVÉITE SECONDAIRE À UNE MALADIE DE WHIPPLE

Celui-ci repose principalement l'antibiothérapie générale (cf. *infra*). Certains auteurs ont eu recours à une injection sous-ténonienne de triamcinolone [7]. Une injection intravitréenne de vancomycine a été bénéfique chez un patient [6].

MANIFESTATIONS NEURO-OPHTALMOLOGIQUES

Les troubles oculomoteurs, en particulier l'ophtalmoplégie supranucléaire progressive associée à une myoclonie oculomasticatrice ou à une myoclonie oculofaciosquelettique, sont considérés comme des signes pathognomoniques de la maladie de Whipple [8]. D'autres atteintes neuro-ophtalmologiques sont décrites : nystagmus, ptosis, neuropathie optique rétrobulbaire, œdème papillaire, atrophie optique.

PATHOGÉNIE DE L'ATTEINTE OCULAIRE

Une réaction immune par réaction d'hypersensibilité est probable [9]. Une infection locale peut également provoquer des lésions directes : en effet, la bactérie a été retrouvée vivante dans du vitré et des macrophages PAS$^+$ y ont été observés [4, 10, 11].

LA MALADIE DE WHIPPLE

- Épidémiologie :
– l'incidence annuelle est estimée à un cas pour 1 000 000 ;
– la maladie de Whipple touche préférentiellement les hommes de cinquante à soixante ans.
- Physiopathologie :
– *Tropheryma whippelii* : actinomycète à gram positif ubiquitaire ;
– probable rôle d'une déficience de l'immunité à médiation cellulaire de type Th1.
- Stratégie diagnostique :
– endoscopie digestive ;
– biopsies (macrophages PAS$^+$) ;
– PCR ou immunohistochimie.
- Signes généraux :
– arthralgies et signes de malabsorption digestive : perte de poids, diarrhée, douleurs abdominales ;
– signes neurologiques (10 % à 40 % des cas) : troubles cognitifs, anomalies des mouvements oculaires, céphalées, lésions cérébrales focales, etc.
- Signes oculaires :
– intraoculaires : uvéite, rétinite, hémorragies rétiniennes, choroïdite, kératite ;
– neuro-ophtalmologiques : ophtalmoplégie, nystagmus, myoclonies, ptosis, œdème papillaire, atrophie optique.
- Traitement :
– traitement d'attaque de quatorze jours parentéral par pénicilline ou céphalosporine de troisième génération ou carbapénème, et traitement d'entretien d'un an minimum par cotrimoxazole *per os* ;
– *ou* : traitement oral de deux ans par doxycycline et hydroxychloroquine.

Traitement

L'antibiothérapie est efficace dans la majorité des cas (patients sans atteinte du système nerveux central) et relève de deux schémas thérapeutiques :

– traitement d'attaque de deux semaines parentéral (pénicilline ou céphalosporines de troisième génération ou carbapénèmes), suivi d'un traitement d'entretien d'un an minimum *per os* par cotrimoxazole ;

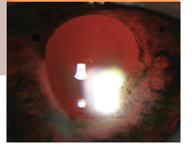
– ou bithérapie orale de deux ans par doxycycline et hydroxychloroquine.

Surveillance

Elle est nécessaire à long terme pour rechercher une récidive.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C *et al*. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008, *8* : 179-190.
[2] Dauga C, Miras I, Grimont PA. Strategy for detection and identification of bacteria based on 16S rRNA genes in suspected cases of Whipple's disease. *J Med Microbiol* 1997, *46* : 340-347.
[3] Chan RY, Yannuzzi LA, Foster CS. Ocular Whipple's disease: earlier definitive diagnosis. *Ophthalmology* 2001, *108* : 2225-2231.
[4] Rickman LS, Freeman WR, Green WR *et al*. Brief report: uveitis caused by Tropheryma whippelii (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995, *332* : 363-366.
[5] Playford RJ, Schulenburg E, Herrington CS *et al*. Whipple's disease complicated by a retinal Jarisch-Herxheimer reaction: a case report. *Gut* 1992, *33* : 132-134.
[6] Razonable RR, Pulido JS, Deziel PJ *et al*. Chorioretinitis and vitreitis due to Tropheryma whipplei after transplantation: case report and review. *Transpl Infect Dis* 2008, *10* : 413-418.
[7] Nishimura JK, Cook BE Jr, Pach JM. Whipple disease presenting as posterior uveitis without prominent gastrointestinal symptoms. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 130-132.
[8] Louis ED, Lynch T, Kaufmann P *et al*. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996, *40* : 561-568.
[9] Gupta S, Pinching AJ, Onwubalili J *et al*. Whipple's disease with unusual clinical, bacteriologic, and immunologic findings. *Gastroenterology* 1986, *90* : 1286-1289.
[10] Selsky EJ, Knox DL, Maumenee AE *et al*. Ocular involvement in Whipple's disease. *Retina* 1984, *4* : 103-106.
[11] Font RL, Rao NA, Issarescu S *et al*. Ocular involvement in Whipple's disease: light and electron microscopic observations. *Arch Ophthalmol* 1978, *96* : 1431-1436.



Chapitre 13

Brucellose et uvéite

N. Duchâteau

Épidémiologie

La brucellose est presque éradiquée des pays développés mais demeure un problème de santé publique dans certaines régions en voie de développement, telles que l'Amérique centrale et latine ou le pourtour méditerranéen. Elle est même endémique au Pérou, au Koweit ou en Arabie Saoudite. L'incidence de la brucellose n'est pas connue : les publications sont essentiellement des cas cliniques. Il n'y a pas de différence d'incidence selon le sexe et la population atteinte est plutôt l'adulte jeune [1].

Physiopathologie

La brucellose est une zoonose due à un bacille à gram négatif du genre *Brucella*. *Brucella militensis* et *Brucella abortus* sont les principales espèces pathogènes chez l'homme. La transmission à l'homme s'effectue soit par contact direct avec des animaux malades pour les professions exposées, soit par la consommation de laitages non pasteurisés, de crudités contaminées par du fumier ou, exceptionnellement, de viande crue.

Diagnostic paraclinique

Le sérodiagnostic par test d'agglutination (séroagglutination de Wright) est considéré positif si le titrage est supérieur ou égal à 1/160e. Les cultures à partir du sang ou de moelle osseuse sur un milieu spécial pendant six semaines peuvent être utilisées à la phase aiguë. La PCR est rapide, de bonne sensibilité et spécifique [2]. Les tests sérologiques sur liquides intraoculaires (séroagglutination et coefficient de Goldmann-Witmer) peuvent être proposés en cas de doute diagnostique [3].

Manifestations systémiques

La maladie est souvent asymptomatique et évolue en trois phases : phase aiguë septicémique, phase secondaire avec manifestations focalisées, phase chronique.

Classiquement, la brucellose aiguë bactériémique se manifeste par un syndrome pseudogrippal, celui de la « fièvre ondulante de Malte » : fièvre accompagnée de sueurs, d'un malaise et de céphalées. Un véritable syndrome d'altération de l'état général peut-être retrouvé, avec asthénie, anorexie et amaigrissement. Les myalgies sont présentes dans la moitié des cas et sont évocatrices. Le patient peut se plaindre d'arthralgies, de douleurs testiculaires.

La brucellose secondaire peut n'être qu'une asthénie prolongée correspondant à une période de convalescence. Des manifestations focalisées peuvent dominer cette phase (spondylodiscite, sacroiliite, arthrite de hanche), parfois neuroméningées (méningite à liquide clair pseudotuberculeuse, méningoencéphalite, méningomyéloradiculite au contact d'un foyer osseux vertébral).

La brucellose chronique est caractérisée par une expression double :
– générale : asthénie, déséquilibre thermique à l'effort ;
– focale : foyers quiescents osseux, neuroméningés ou viscéraux.

Manifestations oculaires de la brucellose

L'incidence de l'atteinte oculaire dans la brucellose varie, selon les séries, de 3,4 % à 26 % [1, 4]. Les manifestations surviennent majoritairement pendant la phase chronique de la maladie et sont d'ordre ophtalmologique ou neuro-ophtalmologique [1, 4].

Manifestations ophtalmologiques

L'uvéite est la forme la plus fréquente de brucellose oculaire [5]. Il peut s'agir d'une uvéite antérieure granulomateuse, intermédiaire, postérieure de type choroïdite multifocale ou d'une panuvéite [6]. L'uvéite postérieure et la panuvéite sont de moins bon pronostic [1]. Les complications de l'uvéite sont les principales causes de baisse d'acuité visuelle : cataracte, glaucome, maculopathie. Un cas d'endophtalmie endogène à *Brucella militensis* a été rapporté en 1990 [7]. D'autres atteintes ophtalmologiques ont été décrites : dacryoadénite, conjonctivite, épisclérite, kératite nummulaire, altérations du vitré, phtise bulbaire, atrophie optique, membrane néovasculaire, décollement de rétine tractionnel, décollement de rétine exsudatif [4].

Manifestations neuro-ophtalmologiques

Le nerf optique ou les paires crâniennes responsables de la motilité oculaire peuvent être atteints en cas de brucellose, entraînant un œdème papillaire ou une diplopie. Dans la littérature, ce sont

surtout des cas cliniques qui décrivent ces manifestations. Une étude rapporte une implication du nerf optique dans 10,7 % des cas [5]. Certains auteurs pensent que l'atteinte du nerf optique pourrait être secondaire à une inflammation méningée. D'autres croient qu'elle suivrait la dégénérescence axonale due à l'inflammation provoquée par la brucellose. L'amélioration de l'acuité visuelle sous corticothérapie suggère la possibilité de facteurs ischémiques et artéritiques médiés par des complexes immuns [8]. Deux mécanismes physiopathogéniques sont impliqués : une invasion directe du tissu oculaire par le micro-organisme produisant des emboles septiques dans le tissu uvéal, ou la formation d'immunoglobulines et de complexes immuns circulants [1].

LA BRUCELLOSE

• Épidémiologie :
– la maladie est présente dans des régions en voie de développement (Amérique centrale et latine, pourtour méditerranéen), endémique au Pérou, au Koweit, en Arabie Saoudite ;
– elle touche l'adulte jeune.
• Physiopathologie :
– zoonose due à un bacille à gram négatif : *Brucella militensis* ou *Brucella abortus* ;
– transmission à l'homme : exposition professionnelle, consommation de laitages non pasteurisés, viande crue.
• Diagnostic biologique :
– séroagglutination de Wright ;
– culture (six semaines) ;
– PCR : rapide, de bonnes sensibilité et spécificité ;
– en cas de doute : tests sérologiques sur liquides intraoculaires (séroagglutination et coefficient de Goldmann-Witmer).
• Manifestations systémiques :
– brucellose aiguë bactériémique, ou « fièvre ondulante de Malte » : fièvre accompagnée de sueurs, d'un malaise et de céphalées, altération de l'état général, myalgies, arthralgies, douleurs testiculaires ;
– brucellose secondaire : asthénie prolongée isolée ou manifestations focalisées (spondylodiscite, sacro-iliite, arthrite de hanche) ou neuroméningées (méningite à liquide clair pseudotuberculeuse, méningoencéphalite, méningomyéloradiculite au contact d'un foyer osseux vertébral) ;
– brucellose chronique, caractérisée par une expression double : générale (asthénie, déséquilibre thermique à l'effort), focale (foyers quiescents osseux, neuroméningés ou viscéraux).
• Manifestations oculaires :
– uvéite, dont choroïdite et endophtalmie endogène ;
– signes neuro-ophtalmologiques ;
– autres : kératite nummulaire, dacryoadénite, décollement de rétine exsudatif, conjonctivite, épisclérite.
• Traitement :
– doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant six semaines avec streptomycine 15 mg/kg par jour ou 1 g par jour pendant trois semaines ;
– ou : doxycycline 100 mg deux fois par jour et rifampicine 600 mg à 1 200 mg par jour pendant six semaines ;
– une corticothérapie locale ou générale est parfois nécessaire.
• Prévention :
– déclaration obligatoire ;
– surveillance des cheptels : abattage des troupeaux infectés ;
– consommation de produits laitiers pasteurisés ;
– protection des professionnels exposés contre les risques de contamination par des mesures d'hygiène.

Traitement

Les cyclines sont les antibiotiques de référence. En phase aiguë, deux associations d'efficacité équivalente sont possibles :

– doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant six semaines et streptomycine 15 mg/kg par jour ou 1 g par jour pendant trois semaines ;

– doxycycline 100 mg deux fois par jour et rifampicine 600 mg à 1 200 mg par jour pendant six semaines.

Une corticothérapie locale ou générale est parfois nécessaire.

Prévention

Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.

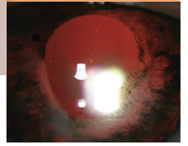
La prévention repose sur la surveillance des cheptels (abattage des troupeaux infectés), la pasteurisation des produits laitiers et des mesures d'hygiène strictes pour les professions exposées à risque de contamination. Le vaccin contre la brucellose (laboratoires Mérieux) a été abandonné en 1995.

CONCLUSION

Il n'existe pas de forme typique de la brucellose oculaire. Il s'agit donc d'un diagnostic différentiel d'uvéite infectieuse à évoquer dans les zones d'endémie. Par ailleurs, tous les patients atteints de brucellose systémique devraient avoir un examen ophtalmologique systématique pour diminuer le risque de cécité.

Bibliographie

[1] Rolando I, Olarte L, Vilchez G *et al*. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis* 2008, *46* : 1338-1345.
[2] Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM *et al*. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003, *41* : 144-148.
[3] Rolando I, Vilchez G, Olarte L *et al*. Brucellar uveitis: intraocular fluids and biopsy studies. *Int J Infect Dis* 2009, 13 : e206-e211.
[4] Gungur K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. *Eur J Ophthalmol* 2002, *12* : 232-237.
[5] Al-Kaff AS. Ocular Brucellosis. *Int Ophthalmol Clin* 1995, *35* : 139-145.
[6] Tabbara KF, al-Kassimi H. Ocular brucellosis. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 249-250.
[7] Al Faran MF. Brucella melitensis endogenous endophthalmitis. *Ophthalmologica* 1990, *201* : 19-22.
[8] Tunc M, Durukan H. Bilateral severe visual loss in brucellosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 233-236.



Chapitre 14

Rickettsioses et œil

L. Jeanjean, P. Parola

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes de la famille des *Rickettsiaceae*. Elles sont transmises par différentes espèces d'arthropodes (tiques, puces…) qui sont vecteurs et/ou réservoirs de la bactérie. Les tableaux cliniques de certaines rickettsioses sont connus depuis plusieurs siècles. À l'inverse, des pathologies émergentes liées à ces bactéries sont régulièrement décrites. Les atteintes oculaires au cours des rickettsioses ne sont pas rares. Elles peuvent concerner le segment antérieur (kératite, uvéite…) et postérieur (hyalite, vascularite, occlusion veineuse, foyers de rétinite, étoile maculaire, œdème papillaire…). Certaines atteintes rickettsiennes peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Il importe donc de savoir les reconnaître.

Rickettsioses : définitions

BACTÉRIOLOGIE

Les rickettsies sont des bactéries à coloration de Gram négative, intracellulaires strictes, marquées par la coloration de Gimenez[1] (fig. 14-1) ainsi que par la coloration de Giemsa.

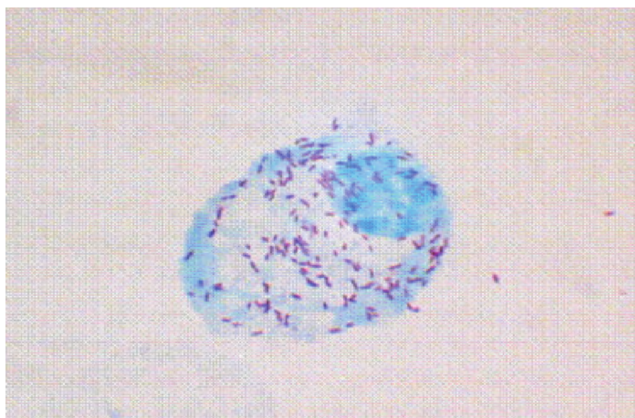


Fig. 14-1 **Rickettsia conorii *subsp.* conorii *à l'intérieur d'une cellule endothéliale humaine.*** *Coloration de Gimenez* [36].

TAXONOMIE

Comme pour la plupart des genres bactériens, la taxonomie des rickettsies a été totalement modifiée par le développement des techniques de biologie moléculaire. En 1989, il a été montré que le genre *Rickettsia* appartient au sous-groupe alpha des protéobactéries[2]. Les *Rickettsiaceae* ne comprennent plus que les genres *Rickettsia* (comprenant le groupe « boutonneux » et le groupe « typhus ») et *Orientia*.

ÉPIDÉMIOLOGIE, POUVOIR PATHOGÈNE

Les rickettsies sont associées aux arthropodes, essentiellement les tiques (pour la plupart des rickettsies du groupe « boutonneux »), mais aussi les poux (*Rickettsia prowazekii*), les puces (*R. typhi*, *R. felis*) et les acariens thrombiculidés (*Orientia tsutsugamushi*). Ceux-ci sont vecteurs et/ou réservoirs et/ou sièges de multiplication dans le cycle bactérien. Il a été décrit de nombreuses atteintes oculaires au cours d'atteintes rickettsiennes : fièvre boutonneuse méditerranéenne, typhus murin (ou endémique), typhus des broussailles, fièvre du Queensland, fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, fièvre boutonneuse associée à *R. massiliae*, LAR (*Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*). Le tableau 14-I résume les principales rickettsioses avec atteinte oculaire décrite. L'écologie de chaque espèce est directement liée à l'épidémiologie de la pathologie associée[20]. La bio-écologie des vecteurs détermine la distribution géographique des affections (tableau 14-II), mais aussi l'incidence des maladies, ainsi que les variations saisonnières. Par exemple, il a été évoqué récemment une influence du réchauffement climatique sur le comportement des arthropodes vecteurs avec pour conséquence une possible augmentation de l'incidence de certaines maladies ou une modification des zones d'endémie du fait d'une modification des aires de répartition des vecteurs [16]. Les rickettsies transmises par les tiques et les acariens sont inoculées par voie cutanée à partir de la salive de l'arthropode lors de la piqûre. Une transmission par inhalation ou inoculation au niveau des muqueuses est possible dans le cas des rickettsies du groupe typhus transmises par les poux et les puces[21]. Dans la circulation, les bactéries vont adhérer et pénétrer dans leurs cellules cibles principales, les cellules endothéliales[22]. Il s'ensuit une vascularite, responsable des manifestations cliniques et des anomalies biologiques[23]. Il faut noter qu'un déficit en G6PD est un critère de gravité[24].

Tableau 14-I – Rickettsies décrites comme pathogènes pour l'œil [3-19].

Espèces	Maladie	*Disease*	Pathogénie oculaire décrite
Rickettsia typhi	Typhus murin	*Murine typhus*	Hyalite, œdème papillaire, hémorragies intrarétiniennes, multiples infiltrats rétiniens blanchâtres
Rickettsia australis	Fièvre du Queensland	*Queensland tick typhus*	Hyperhémie conjonctivale, hyalite, multiples petits infiltrats rétiniens blanchâtres prédominant au pôle postérieur, hémorragies rétiniennes, œdème papillaire
Rickettsia massiliae	Fièvre boutonneuse	*Spotted fever*	Hyalite, foyers rétiniens blanchâtres hémorragiques, décollement séreux du neuroépithélium
Rickettsia rickettsii	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	*Rocky mountain spotted fever*	Nodule irien, uvéite antérieure non granulomateuse, hyalite modérée, œdème papillaire, hémorragies rétiniennes péripapillaires, vascularite rétinienne, étoile maculaire
Rickettsia sibirica subsp. *mongolitimonae*	LAR	LAR (*Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*)	Lésion maculaire blanchâtre, vascularite occlusive
Rickettsia conorii subsp. *conorii*	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	*Mediterranean spotted fever*	Kératite infectieuse, endophtalmie endogène, hyalite modérée, lésions rétiniennes blanchâtres, engainements vasculaires, hémorragies intrarétiniennes, hémorragies sous-rétiniennes, décollement séreux rétinien, étoile maculaire, œdème maculaire cystoïde, œdème papillaire (papillite, neuropathie optique antérieure aiguë), vascularite rétinienne (artérielle et/ou veineuse), occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine, occlusion d'une branche de la veine centrale de la rétine, multiples points blanchâtres rétiniens, néovascularisation
Orientia tsutsugamushi	Typhus des broussailles	*Scrub typhus*	Hyperhémie conjonctivale, hémorragie sous-conjonctivale, dilatation des vaisseaux épiscléraux, occlusion de branche de la veine centrale de la rétine associée

Tableau 14-II – Répartition géographique des rickettsioses avec atteinte oculaire décrite [27].

Europe	Fièvre boutonneuse méditerranéenne, fièvre boutonneuse à *Rickettsia massiliae*, LAR, typhus murin
Asie	LAR, typhus murin, typhus des broussailles
Océanie	Fièvre du Queensland, typhus des broussailles, typhus murin
Afrique	Fièvre boutonneuse méditerranéenne, fièvre boutonneuse à *Rickettsia massiliae*, LAR, typhus murin
Amérique	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, typhus murin

Manifestations oculaires des rickettsioses

Les rickettsioses ont en commun certains symptômes. On peut ainsi retrouver dans ce groupe de pathologies : une fièvre, une éruption et une escarre après une piqûre de tique.

FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est provoquée par *Rickettsia conorii* [25]. Quatre sous-espèces du complexe *R. conorii* ont en fait été proposées en 2005. Il s'agit de *R. conorii* subsp. *conorii*, l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, *R. conorii* subsp. *israelensis*, *R. conorii* subsp. *caspia* et *R. conorii* subsp. *indica*, toutes responsables de maladies dont les caractéristiques épidémiologiques ou cliniques diffèrent sensiblement [26].

Le vecteur est la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. Il s'agit d'une maladie urbaine et péri-urbaine, endémique dans le pourtour méditerranéen, mais elle peut aussi survenir en Europe centrale et en Afrique centrale et du Sud. En France, elle est endémique dans le sud du pays. Quelques cas sont occasionnellement diagnostiqués ailleurs en France quand des *Rh. sanguineus* ont pu survivre dans les habitations humaines. Toutes les tranches d'âge sont touchées. C'est une maladie saisonnière estivale, particulièrement pendant les mois les plus chauds en juillet et août. Après une incubation asymptomatique d'environ six jours, le patient présente brutalement un tableau clinique associant une fièvre élevée, une éruption maculopapuleuse et une escarre d'inoculation (tache noire). L'escarre est indolore. Le rash cutané survient généralement deux à trois jours après la fièvre. Il est initialement maculeux, puis secondairement maculopapuleux et généralisé mais épargne habituellement le visage. L'amélioration clinique survient après quarante-huit heures de traitement. Il existe des formes sévères, potentiellement létales, de fièvre boutonneuse méditerranéenne dans 5 % à 6 % des cas. Elles sont liées à une vascularite diffuse. On relève ainsi des manifestations rénales, neurologiques, cardiovasculaires et des phlébites.

Les atteintes ophtalmiques ont été décrites par plusieurs équipes [11, 13, 17]. L'article de référence est celui de Kairallah qui a publié une série d'atteintes du segment postérieur d'origine rickettsienne [9]. Le but de cette série était de caractériser les manifestations cliniques ophtalmiques de l'atteinte à *R. conorii*. Trente patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne ont été inclus. Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet et d'une angiographie à la fluorescéine. Sur les trente patients : vingt-cinq patients (83,3 %) présentaient une atteinte unilatérale (*n* = 5) ou bilatérale (*n* = 20) du segment postérieur rapportée à *R. conorii*. Sur ces vingt-cinq patients, seize (64 %) ne présentaient aucun symptôme oculaire. Les auteurs ont retrouvé des atteintes diverses du segment postérieur : hyalite modérée (quarante-cinq yeux, soit 75 %), lésions rétiniennes blanchâtres (dix-huit yeux, soit 30 %, fig. 14-2), engainements vasculaires (cinq yeux, soit 8,3 %), hémorragies intrarétiniennes (quatorze yeux, soit

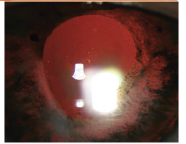




Fig. 14-2 ***Rétinite à*** **Rickettsia conorii** ***; multiples taches blanches.***

23,3 %), hémorragies sous-rétiniennes (deux yeux, soit 3,3 %), décollements séreux rétiniens (trois yeux, soit 5 %), étoile maculaire (deux yeux, soit 3,3 %), œdème maculaire cystoïde (un œil, soit 1,7 %), œdème papillaire (un œil, soit 1,7 %), occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine (un œil, soit 1,7 %), vascularite rétinienne (vingt-sept yeux, soit 45 %), multiples points blanchâtres choroïdiens (dix yeux, soit 16,7 %). Il a été trouvé une néovascularisation au niveau d'un œil au cours du suivi. Les atteintes du segment postérieur se sont améliorées en trois à dix semaines et l'acuité visuelle finale fut 10/10 chez quarante-deux des quarante-cinq patients (92,3 %). Il a été décrit également des remaniements de l'épithélium pigmentaire (neuf yeux, soit 15 %).

Une autre série d'atteintes oculaires au cours d'infections rickettsiennes a été rapportée par Alio. Il était objectivé une vascularite rétinienne dans 55,9 % des cas (artérielle et/ou, de manière plus fréquente, veineuse) [4]. Khairallah a également décrit une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë d'origine rickettsienne [10]. Mendivil a quant à lui rapporté le premier cas confirmé d'endophtalmie endogène à *R. conorii* [14]. Enfin, il a également été décrit une kératite infectieuse rickettsienne [3]. Les auteurs évoquent le rôle possible des larmes durant la phase de dissémination systémique. Ils ont traité par tétracyclines topiques avec une bonne efficacité.

Les atteintes ophtalmiques lors d'une infection à *R. conorii* sont fréquentes, variées, touchent essentiellement le segment postérieur, restent souvent asymptomatiques et sont de bon pronostic visuel. De telles atteintes oculaires chez un patient présentant une fièvre et/ou une éruption cutanée, vivant ou ayant fréquenté une zone d'endémie, surtout au cours du printemps ou de l'été, doivent faire évoquer une infection à *R. conorii*.

FIÈVRE BOUTONNEUSE À *RICKETTSIA MASSILIAE*

Rickettsia massiliae, dont les vecteurs sont *Rhipicephalus sanguineus*, *Rh. turanicus*, *Rh. muhsamae*, *Rh. lunulatus*, *Rh. sulcatus*, est décrite en Europe du Sud et en Afrique. Bien que cette rickettsie soit très fréquemment retrouvée dans les tiques du genre *Rhipicephalus*, seuls deux cas humains ont été décrits, dont un avec une atteinte oculaire [16, 28]. Le patient présentait de manière bilatérale des lésions de rétinite d'aspect blanchâtre entourées d'hémorragies intrarétiniennes. Il était également noté un décollement séreux rétinien maculaire (fig. 14-3 et 14-4). L'angiographie montrait une vascularite rétinienne en rapport avec les foyers inflammatoires. Au niveau général, les patients présentaient une fièvre, une escarre d'inoculation et un rash maculopapuleux. *R. massiliae* présente une résistance naturelle à la rifampicine [29]. L'utilisation de rifampicine pour traiter une fièvre boutonneuse n'est pas conseillée dans les zones où *R. massiliae* est endémique puisqu'on ne peut pas cliniquement faire la différence avec une atteinte à *R. conorii* (fièvre boutonneuse méditerranéenne) [28].

FIÈVRE DU QUEENSLAND

L'agent est *Rickettsia australis*, qui est transmise par *Ixodes holocyclus*, *I. tasmani* et *I. cornuatus*. La fièvre du Queensland survient dans l'est de l'Australie, de juin à novembre. Le début est brutal avec un tableau de fièvre, de céphalées, de myalgies, de rash maculopapuleux ou vésiculeux, d'escarre d'inoculation et d'adénopathies. Des cas graves sont décrits (défaillance rénale, purpura fulminans, pneumopathie sévère). Une atteinte oculaire a été décrite en 1998 par Lukas [13]. L'atteinte oculaire comportait une baisse d'acuité visuelle bilatérale. L'examen à la lampe à fente révélait une hyperhémie conjonctivale. Le fond d'œil mettait en évidence une hyalite modérée associée à de multiples petits infiltrats blanchâtres prédominant au pôle postérieur. Il était également mis en évidence une hémorragie rétinienne près de l'artère temporale inférieure de l'œil droit. L'angiographie montrait des signes d'œdème papillaire mais pas de signes de vascularite.

FIÈVRE POURPRÉE DES MONTAGNES ROCHEUSES

La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (FPMR) est décrite dans tous les États-Unis continentaux et dans certains pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud [30, 31]. Elle est provoquée par *Rickettsia rickettsi*. Les tiques *Dermacentor andersoni* et *D. variabilis* sont les principaux vecteurs aux États-Unis, mais *Rhipicephalus sanguineus* a été récemment impliqué. Les cas surviennent à la fois dans les zones rurales et urbaines, pendant la période d'avril à septembre. La durée d'incubation est en moyenne de sept jours. Il n'y a généralement pas d'escarre au site d'inoculation. Les symptômes sont non spécifiques : on observe une fièvre élevée, des adénopathies importantes, des céphalées et parfois une asthénie, des myalgies, des nausées et des vomissements, une anorexie, des douleurs abdominales et des diarrhées. Le rash n'apparaît qu'au troisième jour de fièvre. Il est érythémateux puis érythématopapuleux et d'évolution centrifuge. L'aspect classique chez 60 % à 80 % des patients consiste en des lésions pétéchiales diffuses, incluant en outre les paumes et les plantes. Des manifestations variées à type d'atteinte neurologique, pulmonaire, de défaillance rénale, de myocardite et de nécrose des extrémités peuvent être observées. Il a également été décrit plusieurs cas d'atteintes oculaires. On peut observer lors de l'examen ophtalmologique : des précipités rétrocornéens, un tyndall cellulaire de chambre antérieure, une hyalite modérée, un œdème papillaire, des hémorragies péripapillaires et une vascularite rétinienne. Au cours de l'évolution, il a été également décrit une étoile maculaire bilatérale [18, 19]. Il a également été rapporté un nodule irien chez un patient atteint de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses. D'après les auteurs, ce nodule irien pourrait être un équivalent du nodule typhique du système nerveux central rapporté lors de l'autopsie de patients atteints de typhus [6]. Les facteurs de risque de gravité sont : l'âge, un délai de plus de cinq jours entre le début des symptômes et le traitement, un traitement par une molécule autre que les tétracyclines et un déficit en G6PD.

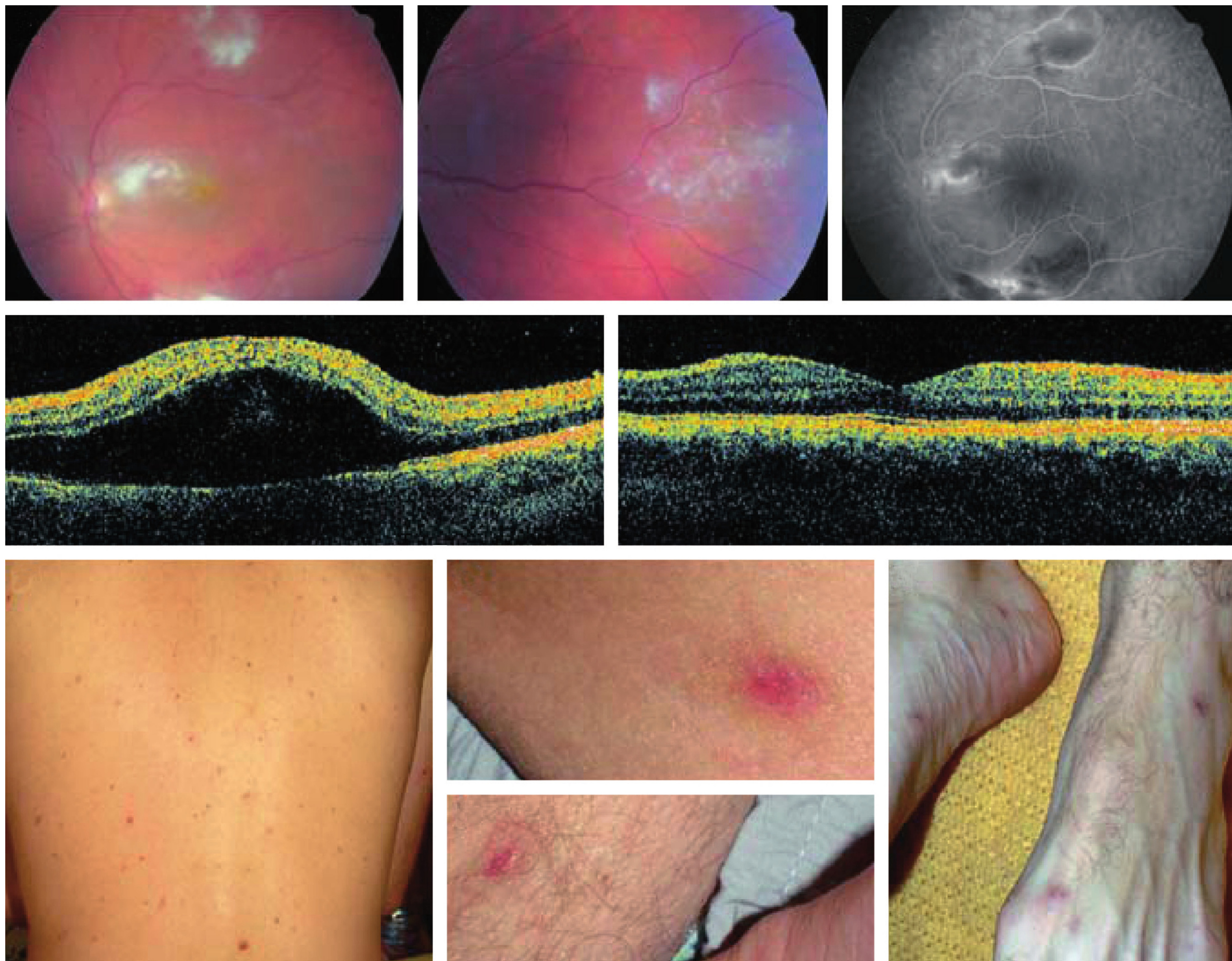


Fig. 14-3 ***Rétinite avec atteinte maculaire chez un patient atteint d'une infection à* Rickettsia massiliae.** **a.** *Fond d'œil, œil gauche. Hyalite modérée et trois lésions blanchâtres hémorragiques dont une maculaire. On objective un œdème maculaire associé.* **b.** *Fond d'œil, œil droit. Hyalite minime, lésion blanchâtre hémorragique en périphérie.* **c.** *Angiographie à la fluorescéine, œil gauche ; temps tardifs. Vascularite occlusive.* **d.** *OCT, œil gauche. Décollement séreux du neuroépithélium.* **e.** *OCT, œil droit. Normal.* **f.** *Éruption cutanée toujours présente trois semaines après le début des troubles ophtalmiques.* **g.** à **i.** *Escarres d'inoculation.*

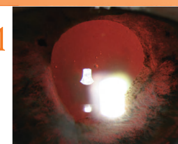
a	b	c
d		e
f	g / i	h

Il s'agit de la plus sévère des rickettsioses liées aux tiques : elle est potentiellement mortelle [32]. Comme il n'existe pas de vaccin, la seule prévention possible est d'appliquer des mesures personnelles de protection contre les piqûres de tiques.

LAR (LYMPHANGITIS-ASSOCIATED RICKETTSIOSIS)

Ce tableau clinique est provoqué par *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, dont les vecteurs potentiels sont *Hyalomma anatolicum excavatum*, *H. asiaticum* et *H. truncatum* [33]. Quelques cas ont été rapportés et la bactérie a été détectée chez des patients ou dans des tiques sur le pourtour méditerranéen, en Mongolie intérieure, en Afrique du Sud et en Afrique subsaharienne. La survenue a lieu de mars à juillet. L'incubation est d'environ cinq jours. On retrouve des escarres, unique ou multiples, seules ou associées à une lymphangite, des adénopathies régionales douloureuses, ainsi qu'une fièvre, des céphalées, des myalgies et un rash maculopapuleux. C'est une maladie peu fréquente (douze cas décrits) et bénigne. Toutefois, une atteinte ophtalmique a récemment été rapportée chez une femme enceinte [5]. La patiente présentait une fièvre, une escarre frontale inflammatoire, un œdème de l'hémiface et des céphalées. Il était relevé des adénopathies douloureuses rétroauriculaires et cervicales. L'examen ophtalmologique demandé pour baisse d'acuité visuelle permit de mettre en évidence une lésion maculaire blanchâtre correspondant à une zone d'ischémie rétinienne induite par une vascularite occlusive objectivée par angiographie à la fluorescéine (fig. 14-5). Il n'y avait pas de notion de piqûre de tique malgré une promenade en Camargue quelques jours auparavant. La patiente présenta une éruption cutanée palmoplantaire et fut mise sous azithromycine 500 mg par jour pendant dix jours avec une bonne évolution clinique. Le diagnostic microbiologique a été réalisé par le Centre national de référence des rickettsioses de Marseille. Les sérologies ont été prélevées en phase aiguë puis en phase de convalescence (un mois après l'apparition des symptômes) et se sont révélées négatives. Les cultures de la biopsie de l'escarre sont également revenues négatives. C'est finalement grâce à l'ADN rickettsien extrait de la biopsie de l'escarre et mis en évidence par PCR que le diagnostic put être posé.

Si les antibiotiques de première intention sont les cyclines et les fluoroquinolones, les macrolides sont une alternative lors de la grossesse.



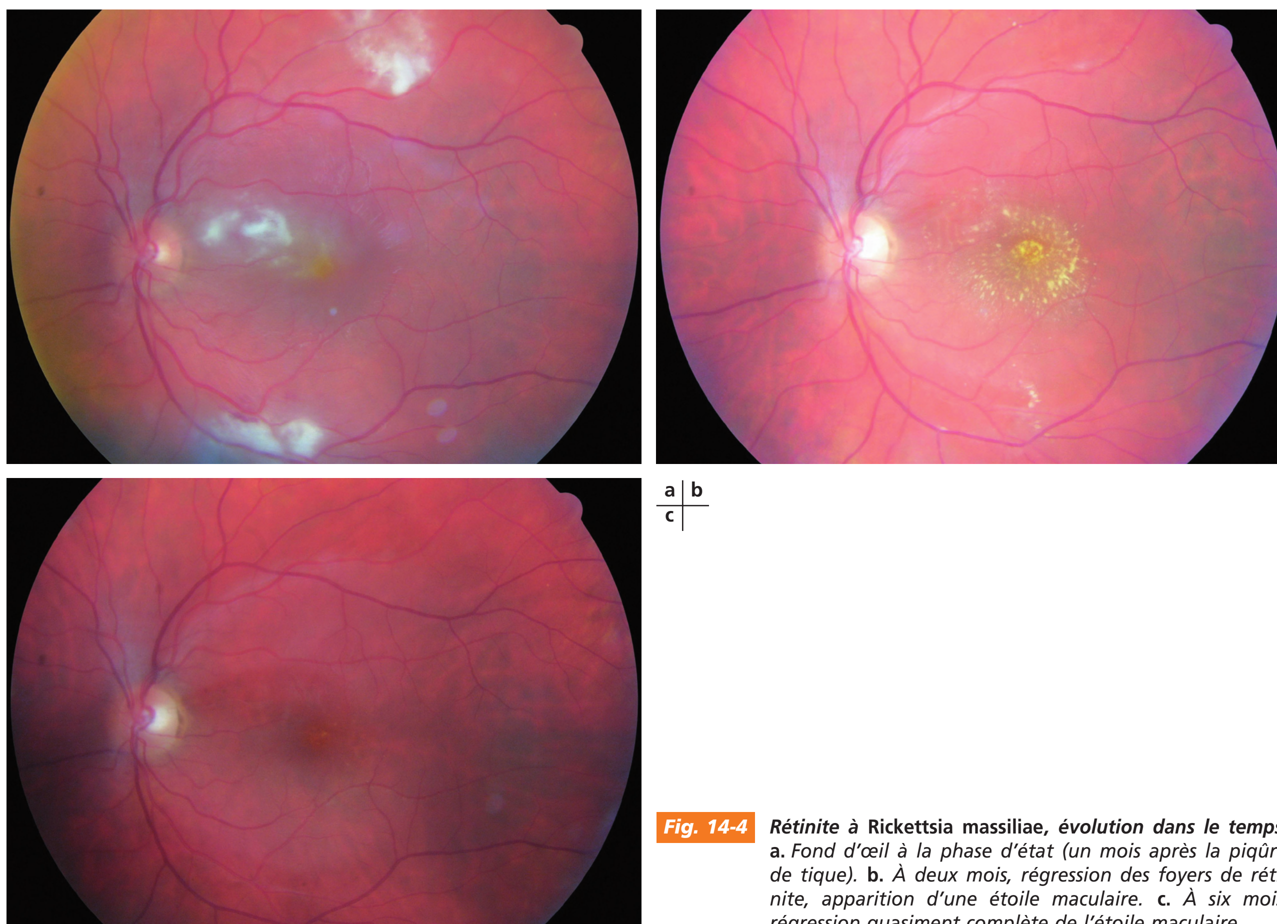


Fig. 14-4 ***Rétinite à* Rickettsia massiliae*, évolution dans le temps.*** **a.** *Fond d'œil à la phase d'état (un mois après la piqûre de tique).* **b.** *À deux mois, régression des foyers de rétinite, apparition d'une étoile maculaire.* **c.** *À six mois, régression quasiment complète de l'étoile maculaire.*

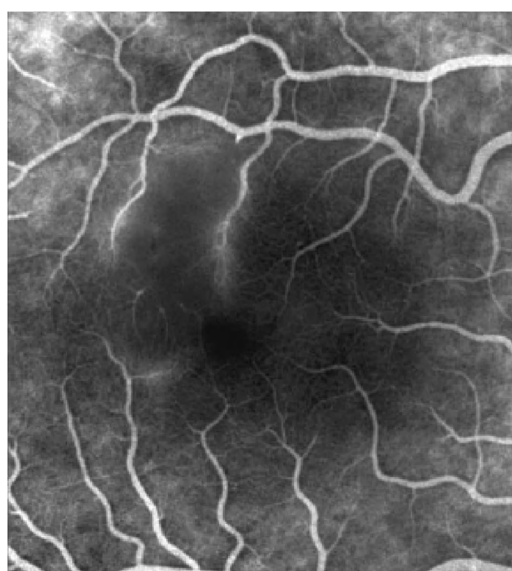


Fig. 14-5 ***Vascularite occlusive.*** *Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit montrant une vascularite occlusive ; temps tardifs* [8].

■ TYPHUS MURIN, OU TYPHUS ENDÉMIQUE

L'agent est *Rickettsia typhi*, transmis par la puce du rat, *Xenopsylla cheopis*. Les réservoirs sont *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. Le typhus murin est endémique en Europe du Sud, au Maghreb, en Méditerranée, en Afrique, aux États-Unis et en Asie du Sud-Est [34, 35]. Il peut survenir sur tous les continents habités où on trouve des puces de rat, mais sa prévalence est supérieure dans les pays chauds. La période de survenue comprend habituellement l'été et l'automne. C'est un agent de fièvre au retour des tropiques. La transmission a lieu à l'occasion du prurit provoqué par les fèces des puces et il s'ensuit ainsi une auto-inoculation. Une transmission par inhalation ou par contamination des conjonctives est également possible. Le tableau est modéré, non spécifique ; il survient brutalement après une incubation d'une à deux semaines. On relève de la fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des symptômes digestifs non spécifiques. Le rash est le plus souvent maculopapuleux et s'étend en périphérie mais il n'est pas toujours retrouvé et peut revêtir des formes cliniques variables. Diverses défaillances d'organe peuvent survenir, mais elles restent rares, la plus fréquente étant une insuffisance rénale modérée.

L'atteinte oculaire est également rapportée : hyalite, œdème papillaire, hémorragies intrarétiniennes et petits infiltrats blanchâtres [7]. L'évolution clinique est satisfaisante dans la plupart des cas après traitement. D'autres auteurs ont rapporté un aspect proche de celui rencontré lors du syndrome des taches blanches évanescentes [12].

Il s'agit d'une maladie commune des voyageurs en zone d'endémie. On la confond souvent avec des exanthèmes d'origine virale ou des pathologies d'inoculation car elle est cliniquement peu spécifique et l'atteinte clinique est modérée. Pour ces raisons, elle est sous-diagnostiquée et les cas rapportés ne reflètent pas la prévalence réelle de la maladie. Il s'agit enfin d'une pathologie émergente, qui fait partie des trois principales causes de fièvres au retour d'Asie, à savoir le typhus des broussailles, le typhus murin et la leptospirose. Il faut suspecter le typhus murin pour pouvoir le diagnostiquer, en se fondant essentiellement sur l'anamnèse épidémiologique.

TYPHUS DES BROUSSAILLES

Il est provoqué par *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *Rickettsia tsutsugamushi*, reclassifiée en 1995 dans un nouveau genre)[36, 37]. La transmission est liée à la piqûre d'acariens thrombiculidés du genre *Leptotrombidium*. Cette maladie est endémique dans l'est du continent asiatique (jusqu'à l'Afghanistan) et dans l'ouest du pacifique, où elle est très fréquente. Elle est retrouvée dans les zones rurales ou en périphérie des villes, géographiquement localisée dans les zones où la végétation est favorable au développement des *Leptotrombidium*. Ainsi, les voyageurs se trouvant en zones d'endémie peuvent être atteints. Les enfants et les adultes sont touchés. La période d'incubation va jusqu'à deux semaines. Le début est insidieux ou brutal. Le tableau associe une fièvre élevée, des céphalées, des myalgies et, parfois, un rash maculeux ou maculopapuleux ainsi qu'une escarre d'inoculation, dont l'aspect est typique pour un clinicien entraîné — l'aspect est celui d'une brûlure de cigarette à la phase d'état. Des adénopathies, une hypoacousie et une toux peuvent également être observées.

Au niveau ophtalmologique, il a été rapporté un cas d'occlusion de branche de la veine centrale de la rétine associée à une conjonctivite bilatérale chez un homme de soixante ans qui présentait une baisse d'acuité visuelle associée à des céphalées, une hyperthermie et des adénopathies [15]. Une autre équipe insiste sur la prévalence de l'hyperhémie conjonctivale chez les patients atteints du nouveau genre de la maladie de Tsutsugamushi. Ils présentent une série de quatre patients qui présentent tous une atteinte conjonctivale : hyperhémie conjonctivale, hémorragie sous-conjonctivale ou dilatation des vaisseaux épiscléraux [8].

La morbidité du typhus des broussailles est importante. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire est la principale cause de décès. Il existe des recommandations pour le diagnostic sérologique (multiplication par quatre des titres d'anticorps sur des sérums à deux semaines d'intervalle ; sur un sérum unique un titre positif peut permettre le diagnostic quand l'épidémiologie est en faveur)[36]. Enfin, il est important de préciser que, devant ce tableau non spécifique, le traitement par doxycycline est un test thérapeutique. Il s'agit d'une pathologie extrêmement fréquente, bien que le plus souvent non diagnostiquée en raison, d'une part, de la non-spécificité des signes cliniques et, d'autre part, de la faible disponibilité des moyens diagnostiques en zone d'endémie. On estime ainsi à un million le nombre de cas de typhus des broussailles par an dans le monde, avec plus de deux millions de personnes à risque ; ce faisant, il s'agit ainsi de la plus importante des rickettsioses humaines.

Stratégie diagnostique, interprétation d'une sérologie (Centre national de référence des rickettsioses)

Avantages et inconvénients des diverses méthodes diagnostiques font l'objet du tableau 14-III.

SÉROLOGIE

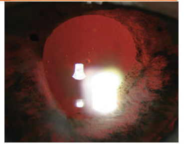
Le sérum est l'échantillon biologique le plus aisé et le plus rapide à collecter. La sérologie est donc la méthode diagnostique de première ligne lors d'une infection à rickettsie. Il faut prélever un premier sérum précoce et un deuxième sérum deux à trois semaines après. Si les taux sérologiques restent négatifs, un sérum tardif à quatre à six semaines doit être prélevé[38]. Il a été montré que le recueil de sang sur papier buvard était une alternative fiable pour réaliser une sérologie[39]. L'immunofluorescence indirecte (IFI) est à l'heure actuelle la méthode de référence. Les taux de sensibilité et de spécificité varient selon les espèces en cause et selon les seuils de positivité choisis dans chaque laboratoire. La sérologie ne permet en général qu'un diagnostic rétrospectif car elle est souvent négative en phase aiguë. Il ne faut pas attendre son résultat pour traiter. D'autre part, il existe une réactivité croisée entre les différentes espèces de rickettsies, voire avec d'autres bactéries intracellulaires. Ainsi, il faut considérer que l'immunofluorescence indirecte permet de diagnostiquer la classe de l'infection mais se révèle insuffisante pour identifier précisément l'agent étiologique. Par ailleurs, il est à noter que plusieurs sérums, à la fois en phase aiguë et en phase tardive, sont nécessaires au diagnostic. Le *western blot* permet un diagnostic plus précoce, mais son intérêt réside essentiellement dans la précision de l'espèce de rickettsie. Des techniques spécialisées, uniquement disponibles au Centre national de référence des rickettsioses, comme l'adsorption croisée peuvent permettre de différencier l'agent en cause dans certains cas.

CULTURE

Cette technique ne peut être réalisée que dans les laboratoires de référence disposant d'un laboratoire de niveau de sécurité biologi-

Tableau 14-III – Méthodes diagnostiques en cas de suspicion de rickettsioses [27, 47].

Méthodes diagnostiques	Avantages	Inconvénients
Sérologies	Méthode la plus répandue, disponible dans de nombreux laboratoires	Diagnostic rétrospectif Réactions croisées entre espèces du groupe « boutonneux » et celles du groupe « typhus » (intérêt de l'adsorption croisée)
PCR : sang ou biopsie tissulaire (escarre d'inoculation ou éruption cutanée)	Diagnostic en phase aiguë Peut être positive malgré antibiothérapie préalable Distinction possible entre espèces	
Culture : sang, biopsie tissulaire et arthropodes	Diagnostic en phase aiguë Distinction possible entre espèces	Uniquement dans laboratoires de référence (niveau 3 de sécurité biologique) Négative si antiothérapie préalable
Immuno-histochimie : biopsie tissulaire	Diagnostic en phase aiguë Peut être positive malgré antibiothérapie préalable	Réactions croisées entre espèces



que 3 et d'un personnel qualifié [40]. Au Centre national de référence des rickettsioses, il est réalisé une technique de centrifugation sur tubes « bijou », en utilisant un tapis cellulaire de fibroblastes. Les prélèvements le plus souvent reçus sont : le sang (qui doit être prélevé sur tubes héparinés), les biopsies cutanées et les tiques.

Biologie moléculaire

Les outils de biologie moléculaire sont sensibles et rapides ; ils contribuent en grande part au diagnostic pour un certain nombre de prélèvements. On peut chercher l'acide nucléique sur : le sang (qui doit être prélevé sur tube EDTA), les biopsies cutanées, l'humeur aqueuse, le vitré, les tissus fixés en paraffine et les tiques [41]. Les gènes étudiés sont le gène *D* et ceux codant l'ARNr 16S, la citrate synthase (*gltA*), *ompA*, *sca4* et *sca5* (*ompB*) [37, 42-44]. La PCR nichée (*nested*-PCR) augmente la sensibilité mais présente un risque élevé de contamination [45]. La PCR en temps réel a également été développée [46]. Enfin, il existe la PCR dite « suicide », mais son emploi reste limité à des usages spécialisés [48] : il s'agit d'une technique de *nested*-PCR qui utilise des amorces à usage unique, ciblant une séquence jamais amplifiée auparavant dans le laboratoire — technique sensible et spécifique, évitant la contamination par des amplicons de manipulations antérieures, risque majeur des protocoles classiques de *nested*-PCR.

Éléments pratiques pour le diagnostic d'une rickettsiose

Les prélèvements biologiques à réaliser [27] sont : un tube hépariné (pour culture), un tube de sang EDTA (pour PCR) et deux sérums à quinze jours d'intervalle. Il est également possible de réaliser une ponction de chambre antérieure afin d'analyser l'humeur aqueuse par PCR. Le vitré peut également être analysé par cette technique.

La biopsie cutanée doit être réalisée à la jonction de la zone saine et de la zone pathologique. Idéalement, il faudrait réaliser les prélèvements avant de débuter une antibiothérapie. Elle peut être envoyée en carboglace pour culture ou à – 20 °C pour PCR, voire en alcool. Si elle est formolée, seule l'anatomopathologie sera possible. Si la tique est retrouvée, elle peut être envoyée pour culture si elle est toujours vivante ou pour PCR si elle est morte.

Biologie non spécifique

On peut classiquement observer une thrombopénie, des anomalies des chiffres leucocytaires et une élévation des enzymes hépatiques.

Principaux schémas thérapeutiques

Sensibilité des rickettsies aux antibiotiques

Les antibiotiques efficaces sont : les tétracyclines, les fluoroquinolones et certains macrolides (hors érythromycine) ; les antibiotiques inefficaces sont : les β-lactamines, les aminosides et le cotrimoxazole [49].

Traitements des rickettsioses

Devant une suspicion de rickettsiose, il faut traiter empiriquement, sans attendre la confirmation diagnostique. À l'inverse, une piqûre de tique asymptomatique ne doit pas s'accompagner d'un traitement empirique systématique. La doxycycline (200 mg par jour) est l'antibiothérapie de référence des rickettsioses transmises par les tiques, pour les adultes comme pour les enfants (tableau 14-IV). La durée du traitement est variable. On doit le maintenir jusqu'à au moins trois jours après apyrexie.

Tableau 14-IV – Schéma thérapeutique en cas de rickettsiose [5, 27, 47].

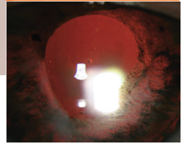
Population cible	Traitement
Adultes	Doxycycline 100 mg, deux fois par jour, *per os* 7 à 10 jours pour la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses 3 à 7 jours pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne 7 à 15 jours en cas de typhus Ciprofloxacine 750 mg, deux fois par jour, *per os*, 7 jours, en cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne et d'allergie aux cyclines
Enfants	Doxycycline, 5 à 10 jours pour la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses ou la fièvre boutonneuse méditerranéenne : – 2,5 mg/kg, deux fois par jour, *per os*, si poids < 45 kg – dose adulte *per os* si poids > 45 kg *Ou* : Clarithromycine 7,5 mg/kg, deux fois par jour, *per os*, 7 jours lors de fièvre boutonneuse méditerranéenne *Ou* : Azithromycine 10 mg/kg, une fois par jour, *per os*, 3 jours lors de fièvre boutonneuse méditerranéenne
Femme enceinte	Josamycine 50 mg/kg par jour *Ou* : Azithromycine 500 mg par jour
Formes sévères de fièvre boutonneuse méditerranéenne et de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	Vibramycine intraveineuse 200 mg IV *Puis* : Doxycycline 200 mg par jour *per os* pendant 10 jours

CONCLUSION

Les atteintes oculaires rickettsiennes sont multiples, d'évolution souvent favorable. Il est cependant important de connaître les atteintes oculaires des rickettsioses qui ne sont pas rares et parfois asymptomatiques. Il convient donc de les rechercher systématiquement lors d'une infection rickettsienne avérée. Inversement, l'ophtalmologiste doit garder à l'esprit la possibilité d'une rickettsiose devant une atteinte du segment postérieur, surtout si elle s'associe à une fièvre et/ou une éruption cutanée, étant donné les complications viscérales sévères qu'elle peut occasionner. Il est important dans ces cas de rechercher systématiquement à l'examen clinique des signes spécifiques d'une infection rickettsienne (tiques, escarre d'inoculation, rash cutané), afin d'orienter rapidement la stratégie diagnostique.

Bibliographie

[1] Gimenez DF. Staining Rickettsiae in Yolk-Sac Cultures. *Stain Technol* 1964, *39* : 135-140.
[2] Weisburg WG *et al*. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J Bacteriol* 1989, *171* : 4202-4206.
[3] Alio J *et al*. Rickettsial keratitis in a case of Mediterranean spotted fever. *Eur J Ophthalmol* 1992, *2* : 41-43.
[4] Alio J *et al*. Retinal manifestations of Mediterranean spotted fever. *Ophthalmologica* 1987, *195* : 31-37.
[5] Caron J *et al*. Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae infection and retinal vasculitis. *Emerg Infect Dis* 2008, *14* : 683-684.
[6] Duffey RJ, Hammer ME. The ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever. *Ann Ophthalmol* 1987, *19* : 301-303, 306.
[7] Hudson HL, Thach AB, Lopez PF. Retinal manifestations of acute murine typhus. *Int Ophthalmol* 1997, *21* : 121-126.
[8] Kato T *et al*. Conjunctival injection, episcleral vessel dilation, and subconjunctival hemorrhage in patients with new tsutsugamushi disease. *Jpn J Ophthalmol* 1997, *41* : 196-199.
[9] Khairallah M *et al*. Posterior segment manifestations of Rickettsia conorii infection. *Ophthalmology* 2004, *111* : 529-534.
[10] Khairallah M *et al*. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Rickettsia conorii infection. *J Neuro-Ophthalmology* 2005, *25* : 212-214.
[11] Leone S *et al*. Retinopathy in Rickettsia conorii infection : case report in an immunocompetent host. *Infection* 2008, *36* : 384-386.
[12] Lu TM *et al*. Murine typhus presenting with multiple white dots in the retina. *Scand J Infect Dis* 1997, *29* : 632-633.
[13] Lukas JR *et al*. Bilateral small retinal infiltrates during rickettsial infection. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 1217-1218.
[14] Mendivil A, Cuartero V. Endogenous endophthalmitis caused by Rickettsia conorii. *Acta Ophthalmol Scand* 1998, *76* : 121-122.
[15] Nagaki Y *et al*. Branch retinal vein occlusion in the right eye and retinal hemorrhage in the left in a patient with classical Tsutsugamushi disease. *Jpn J Ophthalmol* 2001, *45* : 108-110.
[16] Parola P *et al*. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis* 2008, *2* : e338.
[17] Restat S *et al*. La fièvre boutonneuse méditerranéenne : À propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 1999, *22* : 554-561.
[18] Sulewski ME, Green WR. Ocular histopathologic features of a presumed case of Rocky Mountain spotted fever. *Retina* 1986, *6* : 125-130.
[19] Vaphiades MS. Rocky Mountain Spotted Fever as a cause of macular star figure. *J Neuroophthalmol* 2003, *23* : 276-278.
[20] Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans : an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001, *32* : 897-928.
[21] Diez Ruiz A *et al*. Boutonneuse fever transmitted by conjunctival inoculation. *Klin Wochenschr* 1988, *66* : 1212-1213.
[22] Li H, Walker DH. Characterization of rickettsial attachment to host cells by flow cytometry. *Infect Immun* 1992, *60* : 2030-2035.
[23] Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997, *10* : 694-719.
[24] Raoult D *et al*. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986, *12* : 111-116.
[25] Rovery C, Raoult D. Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008, *22* : 515-530, ix.
[26] Zhu Y *et al*. Proposal to create subspecies of Rickettsia conorii based on multi-locus sequence typing and an emended description of Rickettsia conorii. *BMC Microbiol* 2005, *5* : 11.
[27] Renvoise A, Raoult D. [An update on rickettsiosis.]. *Med Mal Infect* 2009, *39* : 71-81.
[28] Vitale G *et al*. Rickettsia massiliae human isolation. *Emerg Infect Dis* 2006, *12* : 174-175.
[29] Rolain JM *et al*. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, *42* : 1537-1541.
[30] Estripeaut D *et al*. Rocky Mountain spotted fever, Panama. *Emerg Infect Dis* 2007, *13* : 1763-1765.
[31] Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world : emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005, *18* : 719-756.
[32] Ibarra V *et al*. Rickettsia slovaca infection : DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci* 2006, *1078* : 206-214.
[33] Fournier PE *et al*. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae : seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005, *40* : 1435-1444.
[34] Azad AF. Epidemiology of murine typhus. *Annu Rev Entomol* 1990, *35* : 553-569.
[35] Civen R, Ngo V. Murine typhus : an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis* 2008, *46* : 913-918.
[36] Blacksell SD *et al*. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard : a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin Infect Dis* 2007, *44* : 391-401.
[37] Tamura A. *et al*. Classification of Rickettsia tsutsugamushi in a new genus, Orientia gen. nov., as Orientia tsutsugamushi comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995, *45* : 589-591.
[38] Brouqui P *et al*. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007, *49* : 2-12.
[39] Fenollar F, Raoult D. Diagnosis of rickettsial diseases using samples dried on blotting paper. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, *6* : 483-488.
[40] Vestris G *et al*. Seven years' experience of isolation of Rickettsia spp. from clinical specimens using the shell vial cell culture assay. *Ann N Y Acad Sci* 2003, *990* : 371-374.
[41] Stein A, Raoult D. A simple method for amplification of DNA from paraffin-embedded tissues. *Nucleic Acids Res* 1992, *20* : 5237-5238.
[42] Fournier PE *et al*. Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. *J Clin Microbiol* 2003, *41* : 5456-5465.
[43] Ngwamidiba M *et al*. Sca1, a previously undescribed paralog from autotransporter protein-encoding genes in Rickettsia species. *BMC Microbiol* 2006, *6* : 12.
[44] Sekeyova Z, Roux V, Raoult D. Phylogeny of Rickettsia spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001, *51* : 1353-1360.
[45] Apfalter P, Reischl U, Hammerschlag MR. In-house nucleic acid amplification assays in research : how much quality control is needed before one can rely upon the results ? *J Clin Microbiol* 2005, *43* : 5835-5841.
[46] Stenos J, Graves SR, Unsworth NB. A highly sensitive and specific real-time PCR assay for the detection of spotted fever and typhus group Rickettsiae. *Am J Trop Med Hyg* 2005, *73* : 1083-1085.
[47] Boillat N, Greub G. [Rickettsiosis : a clinical approach]. *Rev Med Suisse* 2007, *3* : 1222-1227.
[48] Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004, *42* : 3428-3434.
[49] Whitman TJ *et al*. Rickettsia parkeri infection after tick bite, Virginia. *Emerg Infect Dis* 2007, *13* : 334-336.



Chapitre 15

Maladie des griffes du chat et œil

M.-B. Rougier

La maladie des griffes du chat (*cat scratch disease* des Anglo-Saxons) est une maladie infectieuse d'origine bactérienne pouvant s'associer à des signes oculaires. Elle a été décrite pour la première fois en France en 1950 par Debré *et al.* [1] sous la forme d'une lymphadénopathie régionale subaiguë et bénigne secondaire à un contact avec un chat. Elle peut apparaître également dans la littérature sous la dénomination de maladie des griffures du chat ou syndrome des griffures du chat ou fièvre du chat (*cat scratch fever*) ou lymphoréticulose bénigne d'inoculation (*benign inoculation lymphoreticulosis*). Depuis les années quatre-vingt-dix, elle suscite un intérêt croissant, tant sur le plan clinique que bactériologique et épidémiologique. Cependant, l'histoire débute certainement beaucoup plus tôt. S'il a été retrouvé du génome de *Bartonella henselae*, bactérie identifiée comme étant l'agent infectieux en cause, dans la cavité pulpaire de chats domestiques morts entre le XIIIe et le XVIe siècle [2], ce sont Henri Parinaud en 1889, avec le syndrome oculoglandulaire de Parinaud, et Theodor Leber en 1916, avec la neurorétinite stellaire idiopathique de Leber, qui sont les premiers à avoir approché la maladie au plus près, sans avoir fait le lien avec un contact avec les chats. Ces derniers, réservoirs principaux de la bactérie, sont plus de huit millions en France et cinquante-sept millions aux Etats-Unis : la maladie des griffes du chat est potentiellement une zoonose en voie d'extension.

Taxonomie et bactériologie

La taxonomie des bartonelles (du nom du microbiologiste argentin Alberto Leopoldo Barton) est en pleine évolution et l'identification de la bactérie responsable de la maladie des griffes du chat a été le sujet de nombreuses controverses. Initialement, la bactérie incriminée dans la maladie des griffes du chat était *Afipia felis* [3], rapidement abandonnée pour être remplacée par *Rochalimaea henselae* [4]. Parallèlement, *Rochalimaea henselae* était incriminée dans l'angiomatose bacillaire, maladie vasculoproliférative survenant chez le sujet immunodéprimé [5, 6]. Puis, à la suite d'analyse génotypique montrant la proximité entre *Rochalimaea henselae* et *Bartonella* [7], *Rochalimaea henselae* a été rebaptisée et elle porte aujourd'hui le nom de *Bartonella henselae* (en l'honneur de la bactériologiste D.M. Hensel).

Les *Bartonella* sont des bactéries, parasites stricts des mammifères, considérées comme des bactéries intracellulaires facultatives. Ce sont de petits bacilles ou des cocco-bacilles à gram négatif, aérobies, polymorphes, non acido-alcoolo-résistants, le plus souvent immobiles, de 1 µm à 1,2 µm de longueur sur 0,5 µm à 0,6 µm de diamètre. Elles peuvent être cultivées dans des milieux additionnés de 5 % de sang frais (de mouton ou de lapin) incubés à 35 °C en atmosphère humide enrichie en CO_2.

Pour la plupart, ces bactéries ont un tropisme marqué pour les érythrocytes. Toutefois, *B. bacilliformis*, *B. quintana* et *B. henselae* sont aussi retrouvées dans la peau, le tissu osseux et les cellules endothéliales. On dénombre dix-neuf espèces différentes de bartonelles ; huit se sont déjà montrées pathogènes pour l'homme (tableau 15-I) : une espèce sud-américaine, *B. bacilliformis*, et sept autres présentes en Europe et en France, *B. clarridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis* et *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* [8, 9]. Deux principaux génogroupes de *B. henselae* ont été identifiés chez l'homme et le chat : Houston-1 (ou génogroupe I) et Marseille (ou génogroupe II). Mais, avec les progrès du diagnostic génétique, chaque génogroupe a pu être divisé en deux génotypes [10] : le génogroupe Houston-1 comprend le génotype Houston-1 et le génotype ZF-1 ; le génogroupe Marseille regroupe les génotypes Marseille et Cal-1. Cette liste vient d'être complétée par une série de nouvelles espèces découvertes et il est probable que cette dernière sera rapidement remise à jour [11].

Tableau 15-I – *Bartonellae* reconnues comme pathogènes pour l'homme.

Bartonelles	Réservoir	Infections
B. henselae	Chat	Maladie des griffes du chat, œil, angiomatose bacillaire, péliose hépatique
B. bacilliforme	Homme	Fièvre d'Oroya, verruga perruana
B. quintana	Homme	Fièvre des tranchées, endocardite
B. elizabethae	Rongeur	Endocardite
B. vinsoni subsp. *berkhoffii*	Chien	Endocardite
B. vinsoni subsp. *arupensis*	Rongeur	Endocardite
B. clarridgeiae	Chat	Maladie des griffes du chat *a minima*
B. grahamii	Rongeur	Œil

Épidémiologie

La maladie des griffes du chat n'est pas circonscrite à une région particulière de la planète. On la retrouve sur tous les continents : des cas ont été rapportés aux États-Unis, en Europe, au Japon, en Nouvelle-Zélande et en Australie. Selon le centre national des maladies rares, la prévalence de la maladie des griffes du chat en France est de 6,6 (1,8 à 9,3) cas pour 100 000 habitants et la séroprévalence de 4 % à 6 %. L'incidence est estimée à cinq mille cas par an [12]. Le pic d'incidence semble se situer chez les enfants et les jeunes adultes, 75 % des cas étant rapportés pendant la période froide de l'année, entre septembre et avril. Le sex-ratio hommes/femmes est 3/2.

Aux États-Unis, la maladie est un peu plus répandue, avec une prévalence de 9,3 pour 100 000 habitants. Une étude menée en 1993 a montré qu'elle touchait approximativement vingt-deux mille patients, occasionnant deux mille deux cents hospitalisations par an [13]. Quant à l'Autriche, une étude montre une séroprévalence très élevée (20 %) chez des patients n'ayant eu aucun contact déclaré avec des chiens ou des chats [14].

Le réservoir du germe est donc le chat, plus particulièrement le chaton de moins d'un an [15], le chat errant et le chat infecté par les puces [16]. Environ 80 % des chats, tous âges confondus, sont séropositifs pour *Bartonella henselae* [17] ; ils peuvent être infectés par quatre autres types de bartonelles : *B. quintana*, *B. clarridgeiae*, *B. bovis* et *B. koehlerae* [18]. La transmission à l'homme se fait par morsure ou griffure, voire léchage d'une plaie [19, 20]. Ce sont les puces de type *Ctenocephalides felis* qui représentent le vecteur principal de transmission entre chats de *B. henselae* et de la contamination du pelage du chat [21, 22]. Le chat infecté par la bactérie est asymptomatique ; en se grattant, celui-ci contamine ses griffes et inocule la bactérie sous la peau (fig. 15-1). Un autre mode de transmission est lié au fait que le chat est fréquemment porteur de parodontopathies qui entraînent la présence de ces bactéries dans la cavité buccale ; ces bactéries peuvent peut-être aussi être déposées sur son pelage et ses griffes pendant sa toilette.

En revanche, le rôle des puces dans la transmission à l'homme est mal connu. *A priori*, elles ne peuvent pas infecter l'homme directement par piqûre mais, le germe restant longtemps dans les excréments, il est possible que la transmission se fasse via une plaie mal désinfectée [23]. Ceci pourrait expliquer pourquoi certains patients atteints de maladie des griffes du chat n'ont pas le souvenir d'avoir été griffés ou mordus par un chat. Une autre explication serait la transmission par un autre vecteur. En effet, les puces ne seraient pas les seules impliquées et les tiques représentent un vecteur compétitif pour *Bartonella henselae* [24]. Le type *Ixodes ricinus*, responsable de la majorité des piqûres de tique chez l'homme en Europe de l'Ouest, vient d'être récemment incriminé [25, 26]. Enfin, la contamination en se frottant les yeux après avoir caressé un chat, provoquant le syndrome oculoglandulaire de Parinaud, a souvent été évoquée, mais jamais documentée [8, 27]. Il est probable que d'autres vecteurs (mouches, poux) et hôtes réservoirs pour *B. henselae* (chiens, bovins, rongeurs) soient découverts dans un avenir proche ou que d'autres sous-types puissent être considérés comme responsables d'une maladie des griffes du chat ou d'un syndrome oculoglandulaire de Parinaud [28].

La transmission entre hommes est impossible mais plusieurs cas peuvent survenir dans la même famille. En revanche, il n'y a pas de cas de récidive connus, probablement en raison de la durée de l'immunité. Enfin, les vétérinaires constituent une profession à risque, bien que la maladie des griffes du chat ne soit pas reconnue comme maladie professionnelle.

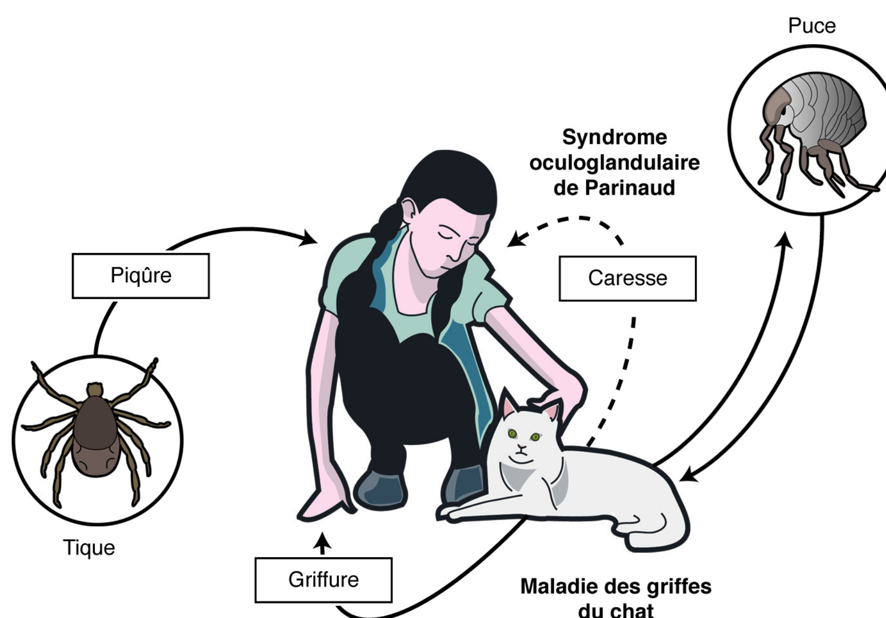
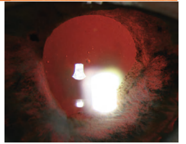


Fig. 15-1 ***Maladie des griffes du chat : modes de contamination possibles.*** *La puce, porteuse de* Bartonella henselae*, infecte le chat qui lui-même pourra infecter une puce indemne. L'homme, et plus encore l'enfant, au contact du chat sera contaminé par une griffure du chat ou une piqûre de puce. Une contamination directe par une tique est également possible en dehors de tout contact avec un chat. La contamination de l'œil par simple contact entre lui et une main sale qui vient de caresser un chat est évoquée comme à l'origine du syndrome oculoglandulaire de Parinaud.*



Signes généraux

La maladie des griffes du chat peut se présenter sous des formes très diverses ; certaines sont admises comme typiques, d'autres plus rares. À côté des entités cliniques décrites ci-après, la symptomatologie est assez riche, notamment au stade des prodromes [29] : sensation de malaise général, céphalées, nausées et vomissements, troubles des voies respiratoires supérieures, diarrhées, arthralgies (tableau 15-II).

Tableau 15-II – Signes généraux de la maladie des griffes du chat (en dehors de l'œil).

Prodromes	Syndrome pseudogrippal Papule d'inoculation
Phase d'état	Adénopathie régionale et fièvre au long cours (qui peuvent simuler une néoplasie)
Lésions systémiques	Hépatospléniques Neurologiques Cardiovasculaires Cutanées Osseuses

FORMES FRÉQUENTES

ADÉNOPATHIE RÉGIONALE ASSOCIÉE À DE LA FIÈVRE

Il s'agit de la forme typique de la maladie des griffes du chat, la plus évocatrice d'infection à *Bartonella henselae*. La lésion initiale est une papule érythémateuse au site d'inoculation, apparaissant trois à dix jours après. Elle évolue vers une lésion vésiculeuse puis croûteuse et persiste entre une et trois semaines. L'adénopathie dans le territoire de la plaie est généralement volumineuse, douloureuse, d'allure pseudo-inflammatoire, pouvant exceptionnellement évoluer vers la fistulisation. Cette adénopathie survient une à trois semaines après l'inoculation. Parmi les patients, 85 % n'ont qu'une seule adénopathie, le plus souvent dans le creux axillaire et l'épitrochlée (46 %), plus rarement le cou (26 %) ou l'aine (17,5 %). Ces localisations préférentielles sont liées au fait que l'inoculation se fait le plus souvent au niveau des mains [30]. Les signes généraux sont peu marqués : fièvre, syndrome grippal, nausée, anorexie. La recherche minutieuse de la petite plaie d'inoculation est importante, car elle peut éviter d'orienter le diagnostic vers une adénopathie tumorale.

FIÈVRE AU LONG COURS

La maladie des griffes du chat devient une cause de plus en plus fréquente de fièvre prolongée ; chez l'enfant, elle serait même la troisième cause après les infections à virus d'Epstein-Barr et l'ostéomyélite [31]. Certains des patients n'auraient pas de contact retrouvé avec les chats, ce qui incite à faire une sérologie de *Bartonella henselae* dans ces cas de fièvre au long cours, surtout si elle est associée à des douleurs abdominales, 30 % de ces patients ayant une atteinte hépatosplénique [30].

ATTEINTE HÉPATOSPLÉNIQUE

La présentation la plus fréquente associe fièvre et syndrome inflammatoire biologique, amaigrissement, avec des micro-abcès du foie et ou de la rate ; des cas de rupture splénique ont été décrits. Les enzymes hépatiques sont normales. L'imagerie abdominale est essentielle dans le diagnostic. Les manifestations peuvent se poursuivre jusqu'à six mois. Une forme particulière touche le sujet immunodéprimé : la poliose bacillaire du foie, qui correspond à une atteinte sélective des capillaires hépatiques. Elle entre dans le cadre plus général de l'angiomatose bacillaire (avec atteinte des capillaires cutanés), plus fréquente chez le sujet séropositif pour le VIH [32].

FORMES ATYPIQUES

Le syndrome oculoglandulaire de Parinaud et les atteintes rétiniennes sont traités dans le paragraphe suivant.

Les formes atypiques, prises séparément, sont rares, ne touchant au plus que 5 % des patients infectés [30, 33].

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles sont évaluées à 2 % des patients. La forme la plus fréquente est représentée par une encéphalopathie qui associe des céphalées à des troubles mentaux aigus, souvent sur le mode agressif. Des crises épileptiques sont possibles. Le liquide cérébrospinal peut être normal ou révéler une pléiocytose modérée avec hyperprotéinorachie. Le scanner et l'IRM retrouve des hypodensités focales. La récupération est lente. Des manifestations neurologiques focalisées sont également décrites, de récupération plus rapide.

MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Il s'agit essentiellement d'endocardites survenant chez des patients porteurs de valvulopathie, aortique essentiellement. *Bartonella henselae* serait responsable de 3 % des endocardites [33, 34].

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles ne surviennent que chez 5 % des patients infectés. Outre la lésion papulaire initiale au site d'inoculation, des urticaires, des granulomes annulaires, un érythème noueux ou des manifestations de purpura vascularitique ont été décrits. Enfin, la peau est le site de prédilection de l'angiomatose bacillaire survenant chez le sujet immunodéprimé par le VIH ; cliniquement, elle ressemble à une lésion de sarcome de Kaposi.

ATTEINTES OSSEUSES

Il s'agit de lésions ostéolytiques touchant le plus souvent les vertèbres, mais des cas isolés d'atteinte sur les autres os du squelette ont été rapportés [30].

FORMES PSEUDO-TUMORALES

La présence d'adénopathies dans un contexte fébrile et d'altération de l'état général peut être évocatrice de lymphome, surtout lorsque les adénopathies sont cervico-occipitales ou abdominales. La présence d'une hépatosplénomégalie peut renforcer cette orientation diagnostique [35]. D'autres organes (sein, pancréas, pharynx, etc.) peuvent être le siège d'une masse évocatrice de lésion tumorale, alors qu'elle est secondaire à *Bartonella henselae*. Une étude prospective sur quatre cent cinquante-quatre patients se présentant en ORL pour des adénopathies cervicales ou occipitales a montré que 13,4 % des cas étaient en relation avec une maladie des griffes du chat pour 11,5 % d'origine néoplasique [36].

CAS ISOLÉS

Des cas isolés ont été rapportés en hématologie (anémie hémolytique et purpura thrombopénique), en néphrologie (glomérulonéphrite) et pneumologie (pneumonie ou pleurésie).

Signes oculaires

La maladie des griffes du chat est une infection généralement bénigne pouvant s'accompagner de lésions oculaires. L'œil est d'ailleurs l'organe non lymphoïde le plus souvent touché au cours de la maladie. On décrit deux grands tableaux cliniques : le syndrome oculoglandulaire de Parinaud et les atteintes postérieures. Celles-ci surviennent généralement après les signes généraux, mais ces derniers peuvent parfois faire défaut. Au cours des atteintes postérieures, le signe clinique le plus fréquent est la baisse d'acuité visuelle, mais aussi la perception de flashs lumineux, myodésopsies et photophobie. Il n'y a pas de douleur oculaire.

SYNDROME OCULOGLANDULAIRE DE PARINAUD

Il s'agit de la forme la plus fréquente d'atteinte oculaire au cours de la maladie des griffes du chat et de celle qui, historiquement, a été décrite la première. Elle toucherait 3 % à 5 % des patients infectés [37]. Les patients se plaignent de sensation de corps étranger, de rougeur oculaire et de gonflement palpébral. Des sécrétions muqueuses sont fréquentes. La conjonctive, tarsale, bulbaire ou palpébrale est le siège de lésions granulomateuses ulcérées et nécrotiques qui mesurent entre 0,3 cm et 2 cm. Elles disparaissent en quelques semaines, généralement sans laisser de cicatrice mais une opalescence à l'endroit du granulome peut s'observer [27]. Une adénopathie satellite, de siège pré-auriculaire, sous-mandibulaire ou cervical haut, est caractéristique du tableau. Dans 10 % des cas, elle suppure et nécessite une aspiration à l'aiguille, ce qui permettra une analyse en PCR. Sinon, elle involue lentement en plusieurs mois. Le mode de contamination reste mal connu, une contamination directe de l'œil par la main a été évoquée.

Un cas de syndrome oculoglandulaire de Parinaud secondaire à une infection par *Bartonella quintana* a été rapporté [28]. Il existe également d'autres causes de conjonctivite granulomateuse pouvant s'apparenter au syndrome oculoglandulaire de Parinaud, comme la tularémie, la tuberculose, la syphilis et l'infection aiguë à *Chlamydia trachomatis* [38]. Un cas d'infection à HSV-1 a été décrit [39].

NEURORÉTINITE

C'est le terme consacré pour décrire un œdème papillaire associé à des exsudats maculaires disposés en étoile, ou étoile maculaire (fig. 15-2). L'œdème papillaire est lié à une hyperperméabilité des capillaires situés à l'intérieur de la papille ; ils exsudent un liquide riche en lipides qui s'accumule dans la couche plexiforme externe. Une fois le sérum résorbé, restent les lipides qui précipitent autour de la macula dans une disposition étoilée. Selon le stade évolutif (tableau 15-III) au cours duquel l'examen du fond d'œil est réalisé, on peut découvrir cet aspect typique ou bien un œdème papillaire isolé (stade précoce) associé à un décollement sous-rétinien péripapillaire pouvant s'étendre jusqu'à la macula, bien visible à l'OCT (fig. 15-3), ou, au contraire (stade tardif), une étoile maculaire sans œdème papillaire (fig. 15-4). Dans le premier cas, les exsudats n'ont pas encore précipité ; dans le second, les exsudats persistent quelques semaines après la disparition de l'inflammation et de l'œdème papillaire. Les exsudats apparaissent environ deux à quatre semaines après l'œdème papillaire et mettent des mois à disparaître, tandis que le liquide sous-rétinien se résorbe en quelques jours à un mois [40]. L'œdème papillaire peut être uni- ou bilatéral. Il se résorbe spontanément en deux à huit semaines. Une hyalite modérée est fréquemment associée.



Fig. 15-2 ***Aspect typique de neurorétinite associant un volumineux œdème papillaire à des exsudats disposés en étoile autour de la macula.***



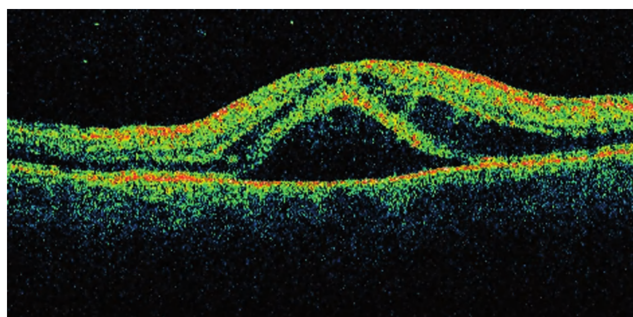


Fig. 15-3 ***Neurorétinite au cours d'une maladie des griffes du chat au stade précoce.*** *Au fond d'œil, l'œdème papillaire est bien visible et on devine un décollement séreux rétinien maculaire, confirmé par l'OCT.*

À côté de cette forme typique, des cas de lésions à prédominance vasculaire avec un œdème important et des hémorragies péripapillaires ont été décrits [41-43].

Le pronostic de la neurorétinite est le plus souvent bon avec restitution *ad integrum*, mais des séquelles sont possibles. La plus fréquente est l'atrophie optique (fig. 15-5) avec altération majeure de la fonction visuelle [44]. Deux cas de trou maculaire ont été rapportés [43, 45].

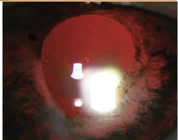




Fig. 15-4 ***Neurorétinite au cours d'une maladie des griffes du chat au stade tardif.*** *L'œdème papillaire a quasiment disparu ; seuls les exsudats persistent.*

La prévalence de la neurorétinite au cours de la maladie des griffes du chat n'est pas connue avec précision ; elle est évaluée à 1 % à 2 % des patients [27]. Parmi les patients présentant une neurorétinite, deux tiers auraient une trace sérologique d'infection à *Bartonella henselae* [46].

Tableau 15-III – Évolution de la neurorétinite.

Signes cliniques	Chronologie
Œdème papillaire	
Apparition des exsudats maculaires	2 à 4 semaines après l'œdème papillaire
Disparition de l'œdème papillaire	2 à 8 semaines
Disparition des exsudats maculaires	Plusieurs mois
Séquelles possibles	Restitution *ad integrum* le plus souvent Atrophie optique Ischémie rétinienne Trou maculaire

LÉSIONS CHORIORÉTINIENNES

Si la neurorétinite est reconnue comme étant la présentation la plus fréquente des atteintes postérieures, certains, comme Solley [29], ont retrouvé de façon prépondérante dans une série rétrospective des foyers blancs rétiniens ou choroïdiens. Ces foyers sont de taille réduite (fig. 15-6 et 15-7), inférieurs à un diamètre papillaire, pouvant parfois avoir une localisation plus superficielle, au niveau de la rétine interne, et provoquer une occlusion de branche artérielle ou veineuse (fig. 15-8). Le mécanisme invoqué est d'ordre mécanique. Une étude biopsique sur un cas isolé a mis en évidence au sein des lésions du *Bartonella*







Fig. 15-5 ***Évolution d'une neurorétinite avec œdème papillaire isolé, puis associé à une étoile maculaire et qui évolue vers l'atrophie optique.***

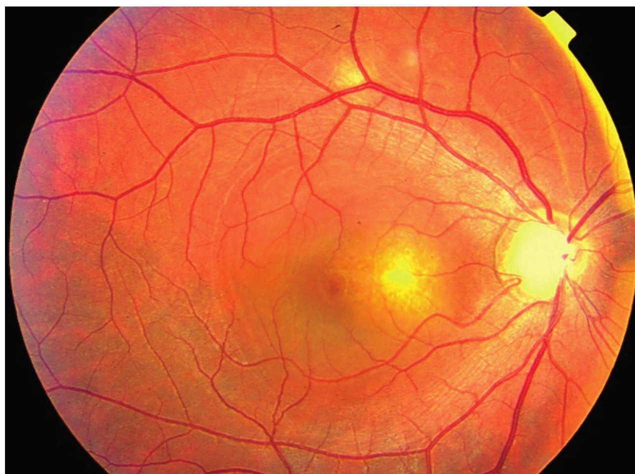


Fig. 15-6 *Patiente atteinte de maladie des griffes du chat avec deux foyers, un choriorétinien en interpapillomaculaire et l'autre plus superficielle le long de l'arcade temporale supérieure.*



Fig. 15-7 *Deux foyers rétiniens associés à une neurorétinite au cours d'une maladie des griffes du chat.*



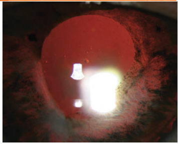






a | b
c | d

Fig. 15-8 ***Neurorétinite et occlusion vasculaire rétinienne.*** **a.** *Stade précoce d'une neurorétinite associée à deux petits foyers blancs (flèches).* **b.** *Trois semaines après, l'étoile maculaire est apparue et l'œdème a régressé. Le foyer inférieur, sur le trajet d'une branche de l'artère temporale inférieure, a provoqué une occlusion en aval.* **c.** *et* **d.** *Angiographie correspondante aux temps précoce (c) et tardif (d) qui confirme l'occlusion artérielle.*



henselae [47]. Sur l'angiographie à la fluorescéine, ces foyers entraînent initialement un blocage du colorant et une imprégnation sur les temps tardifs. Si la présence de ces foyers en association à la neurorétinite est fortement évocatrice de maladie des griffes du chat, ils peuvent être isolés, ce qui rend le diagnostic plus difficile [44].

UVÉITE ANTÉRIEURE, HYALITE

Une hyalite modérée peut accompagner la neurorétinite, mais elle n'est pas constante. De même, il peut y avoir une uvéite antérieure de type non granulomateuse. Un cas simulant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada a aussi été décrit [48].

OCCLUSIONS VASCULAIRES RÉTINIENNES

Les occlusions vasculaires rétiniennes sont la conséquence de l'obstacle provoqué par un foyer rétinien sur le trajet du vaisseau, artère (fig. 15-9) ou veine, et peuvent entraîner des hémorragies rétiniennes satellites. Plus rarement, il peut s'agir d'une vascularite occlusive. Une authentique occlusion de la veine centrale de la rétine peut également compliquer un œdème papillaire volumineux [29]. Enfin, en cas d'association d'occlusions de l'artère et de la veine centrales de la rétine, un glaucome néovasculaire peut survenir [49].

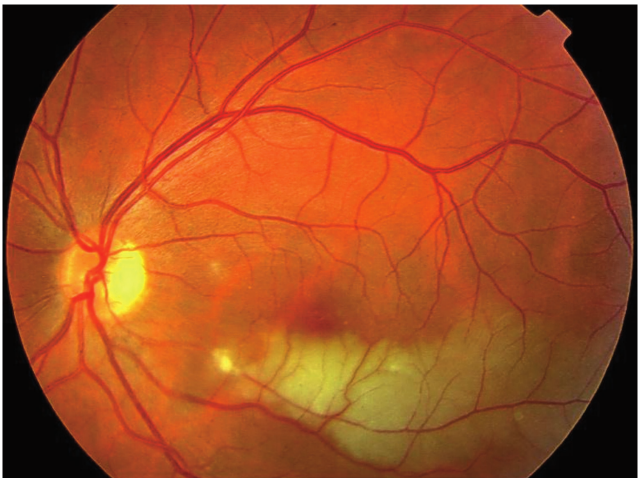


Fig. 15-9 *Occlusion d'une branche artérielle secondaire à l'obstacle créé par un foyer de* Bartonella henselae.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES MANIFESTATIONS POSTÉRIEURES

La neurorétinite, avec ou sans foyers rétiniens, n'est pas pathognomonique de la maladie des griffes du chat. D'autres affections doivent être envisagées (tableau 15-IV), surtout si les sérologies répétées sont négatives ou l'évolution inhabituelle. Ainsi, les sérologies de la toxoplasmose, de la syphilis et de la maladie de Lyme doivent être systématiquement associées à celle de la maladie des griffes du chat devant toute neurorétinite (fig. 15-10). On n'oubliera pas que certaines bartonelles (*B. elizabethae*, *B. grahamii*) peuvent aussi provoquer une neurorétinite, ce qui impose un excellent dialogue avec le laboratoire de bactériologie [50, 51]. De même, on recherchera une éventuelle tuberculose, surtout chez des patients potentiellement exposés. Parmi les causes non infectieuses, on retiendra essentiellement la sarcoïdose, la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë et, dans les atteintes bilatérales, l'hypertension intracrânienne.

Tableau 15-IV – Signes oculaires de la maladie des griffes du chat, leurs explorations diagnostiques et diagnostic différentiel.

Signes cliniques	Explorations	Diagnostic différentiel
Syndrome oculoglandulaire de Parinaud	Prélèvement si suppuration de l'adénopathie	Syphilis, tularémie, tuberculose, *Chlamydia trachomatis*
Neurorétinite	OCT, angiographie, ± ponction lombaire	Syphilis, maladie de Lyme, toxoplasmose, tuberculose, sarcoïdose
Foyers choriorétiniens	Angiographie	Syphilis, toxoplasmose, tuberculose, sarcoïdose, MEWDS
Uvéite et hyalite		
OACR/OVCR	Angiographie	Behçet

OACR, occlusion de l'artère centrale de la rétine ; OVCR, occlusion de la veine centrale de la rétine ; MEWDS, syndrome des taches blanches évanescentes.

Les foyers rétiniens peuvent prendre l'aspect d'un syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS).

Les occlusions vasculaires peuvent s'apparenter à celles de la maladie de Behçet.

CAS PARTICULIER DU PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ PAR LE VIH

Outre les signes rencontrés chez l'immunocompétent, on retrouve des foyers d'angiomatose bacillaire rétinienne, bien mis en évidence par l'angiographie [27, 52]. Un traitement antibiotique est systématiquement mis en place, sur plusieurs mois.

Diagnostic biologique

Les *Bartonella* sont des bactéries parasites des hématies capables de se multiplier dans des cellules et hors de celles-ci (intracellulaires facultatives). Le diagnostic de maladie des griffes du chat doit être confirmé par des examens bactériologiques. Il est possible de réaliser deux types de prélèvements : sanguin, avec analyse du sérum, et/ou hémocultures d'une part, biopsies d'organes touchés d'autre part. Les échantillons sont transportés à température ambiante les vingt-quatre premières heures ; au-delà, ils doivent être congelés à – 20 °C. Les hémocultures doivent être directement transportées dans la carboglace à – 20 °C.

Il est possible de faire des cultures (gélose au sang frais et incubation pendant quatre à six semaines dans une atmosphère enrichie en CO_2) mais les résultats sont décevants car la culture difficile. L'étude anatomopathologique ne peut s'envisager que sur du matériel de ponction de ganglion infecté. Ainsi, les méthodes diagnostiques essentiellement pratiquées sont la sérologie et la PCR.

À l'heure actuelle, le diagnostic par PCR de maladie des griffes du chat en France se fait dans un laboratoire spécialisé de biologie moléculaire à l'hôpital de la Timone à Marseille. Pour la sérologie sanguine, les méthodes utilisées sont l'immunofluorescence indirecte et la méthode ELISA ; elles détectent le titre d'IgG et d'IgM. L'examen par PCR repose sur l'analyse des séquences du gène



Fig. 15-10 ***Diagnostic différentiel.*** **a.** *Tableau de neurorétinite en relation avec un foyer de toxoplasmose juxtapapillaire.* **b.** *Œdème papillaire avec foyer blanc en relation avec une syphilis.* **c.** *Volumineux œdème papillaire associé à un décollement séreux rétinien maculaire et des foyers rétiniens blancs hémorragiques en relation avec une maladie de Behçet.*

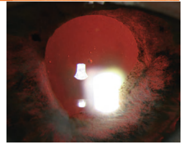
codant l'ARNr 16S commun à toutes les bartonelles ; le typage des sous-espèces se fera plus précisément par l'analyse des gènes *gltA* et *rpoB*. Cette PCR peut se faire sur du sang [53] mais surtout sur des prélèvements variés en fonction de la clinique : humeur aqueuse bien évidemment, mais aussi ganglion, peau, abcès cutané, etc. [54].

Toute la difficulté réside dans l'interprétation de ces résultats, en raison de nombreux paramètres peu contrôlables :

– il faut tenir compte de la cinétique des anticorps. Il a été montré que les anticorps apparaissent dans les premières semaines qui suivent l'apparition de l'adénopathie (zéro à seize semaines) et reviennent à un taux faible entre vingt-cinq et vingt-huit semaines [19]. On comprend que les sérologies puissent être initialement négatives et ne se positiver que plusieurs semaines après le début des signes [29, 53, 55] ;

– il existe des communautés antigéniques entre différentes espèces de *Bartonella*, notamment entre *B. henselae* et *B. quintana*, ou avec d'autres bactéries (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetti*), à l'origine de réactions croisées ;

– il a été montré que les différentes souches de *B. henselae* n'ont pas la même sensibilité aux différentes techniques [56] ;



– il est parfois difficile de choisir entre les différentes techniques diagnostiques, d'autant qu'elles ont, en fonction du kit de détection, des taux de sensibilité et de spécificité variables. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle de nombreux laboratoires de recherche proposent des réactifs « maison » afin de les comparer à ceux qui sont commercialisés [57]. Vermeulen *et al.* ont comparé les techniques d'immunofluorescence et ELISA chez des patients qui avaient tous une PCR positive et dans un groupe contrôle [58] : les deux méthodes ont un taux de spécificité assez élevé pour les IgM (respectivement 93 % et 91 %), mais une sensibilité médiocre (respectivement 53 % et 55 %) ; pour les IgG, la spécificité était de 82 % pour l'immunofluorescence indirecte et 91 % pour ELISA, avec une nette différence pour la sensibilité en faveur de l'immunofluorescence indirecte (67 % *versus* 28 %) ;

– des sujets sains peuvent être séropositifs. Herremans *et al.* ont montré que la séroprévalence des IgG dans la population générale augmente avec l'âge [59]. Cette constatation diminue la significativité d'une séropositivité des IgG seules, surtout chez un sujet âgé, et on ne pourra éventuellement poser le diagnostic de maladie des griffes du chat que si le taux est fortement positif.

La PCR se pratique sur des échantillons de tissus ou de liquide (pus). La sensibilité de cette technique est évaluée entre 58 % et 96 % [59], ce qui implique encore une fois qu'une PCR négative n'exclue pas le diagnostic de maladie des griffes du chat, surtout si les sérologies sont positives. En revanche, sa spécificité est de 100 % [54]. Face à une uvéite évocatrice de maladie des griffes du chat, il est rare que nous disposions d'échantillons autres que l'humeur aqueuse, mais il ne faut pas hésiter à prélever une adénopathie en cas de doute diagnostique [60]. La littérature concernant la PCR dans l'humeur aqueuse est pauvre [51, 61] : il est difficile d'évaluer la sensibilité de cette technique dans ce type de prélèvement. Il n'y a pas non plus de chronologie connue pour la réalisation de cet examen par rapport au début de l'infection. Cependant, il est évident que cette technique représente une aide majeure et un argument fort lorsqu'elle est positive pour le diagnostic de maladie des griffes du chat avec atteinte oculaire.

On retiendra que le diagnostic biologique de maladie des griffes du chat est difficile et que le diagnostic clinique reste prépondérant (tableau 15-V). Les techniques ont une bonne spécificité, surtout la PCR (100 %), mais la sensibilité reste faible quelle que soit la méthode. Des tests biologiques négatifs ne peuvent donc à eux seuls éliminer le diagnostic, tout comme l'absence de notion d'une griffure ou d'une morsure de chat [29]. Dans une rétrospective sur des cas typiques de neurorétinite, Suhler *et al.* retrouvent deux tiers de patients séropositifs [46] — mais la PCR ne faisait pas partie du panel diagnostique.

C'est pourquoi, face à une uvéite suspecte d'être secondaire à une infection par *Bartonella henselae*, la PCR dans l'humeur aqueuse (ou tout autre tissu ou liquide accessible) peut augmenter le taux de diagnostic positif. En revanche, compte tenu de la fréquente bénignité de l'infection, il n'est pas nécessaire d'être inutilement invasif si la clinique est parlante.

Tableau 15-V – Critères diagnostiques d'une uvéite à *Bartonella henselae*.

Signes cliniques oculaires (neurorétinite, foyers, Parinaud)	+++
Contact avec chat et/ou puces Lésion d'inoculation	++ +++
Sérologie (ELISA ou immunofluorescence indirecte)	Si positive : +++ Si négative : à refaire à distance
PCR sur humeur aqueuse, sang, autres (liquide cérébrospinal, pus, ganglion)	Si positive : +++ Si négative : n'élimine pas le diagnostic

Traitement

En pratique clinique, une antibiothérapie est presque systématiquement prescrite en cas d'atteinte oculaire. Cependant, dans les séries, tous les patients ne reçoivent pas d'antibiotiques [27, 29, 30] et aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans la maladie des griffes du chat.

Il est parfois difficile de ne rien proposer pour accélérer la guérison, d'autant qu'une étude a montré que le traitement antibiotique écourtait l'évolution [62]. De plus, la fragilité des tissus intraoculaire nous pousse à administrer une corticothérapie par voie générale, pour écourter la période d'œdème papillaire par exemple. Dans ce cas, il devient légitime d'y associer une couverture antibiotique d'une durée de deux à trois semaines.

Bartonella henselae est sensible à plusieurs classes d'antibiotiques : rifamycine (rifampicine), fluoroquinolone (ciprofloxacine), cyclines (doxycycline), aminosides (gentamycine en intramusculaire), macrolides (érythromycine, azithromycine) et triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'azithromycine est une molécule bien tolérée et de manipulation aisée : on pourra la privilégier en première intention [63]. La ciprofloxacine, qui a une bonne pénétration intraoculaire, est contre-indiquée chez l'enfant.

Cette attitude n'est toutefois pas consensuelle : certains considèrent que, compte tenu du bon pronostic de la neurorétinite et son caractère limité, l'abstention thérapeutique est cohérente [64].

Chez le sujet immunodéprimé en revanche, un traitement antibiotique s'impose pendant deux à quatre mois.

CONCLUSION

L'uvéite en relation avec la maladie des griffes du chat est généralement de bon pronostic. Son diagnostic repose essentiellement sur la clinique mais les examens biologiques permettent de le confirmer. Ils ont une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne, ce qui peut conduire à porter le diagnostic de maladie des griffes du chat de façon présomptive. Un traitement antibiotique est généralement prescrit, bien qu'à ce jour aucune étude n'en ait prouvé l'utilité, sauf chez le patient immunodéprimé.

Bibliographie

[1] Debré R, Lamy M, Jammet ML *et al*. La maladie des griffes du chat. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1950, *66* : 76-79.

[2] La VD, Clabel B, Lepetz S *et al*. Molecular detection of Bartonella henselae DNA in the dental pulp of 800-year-old French cats. *Clin Infect Dis* 2004, *39* : 1391-1394.

[3] Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW *et al*. Proposal of Afipia gen. nov., with Afipia felis sp. nov. (formerly the cat scratch disease bacillus), Afipia clevelandensis sp. nov. (formerly the Cleveland Clinic Foundation strain), Afipia broomeae sp. nov., and three unnamed genospecies. *J Clin Microbiol* 1991, *29* : 2450-2460.

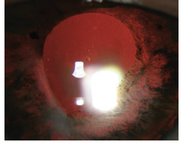
[4] Regnery RL, Olson JG, Perkins BA *et al*. Serological response to "Rochalimaea henselae" antigen in suspected cat scratch disease. *Lancet* 1992, *339* : 1443-1445.

[5] Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III *et al*. Characterization of a novel Rochalimaea species, R. henselae sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 1992, *30* : 265-274.

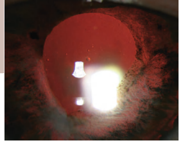
[6] Welch DF, Pickett DA, Slater LN *et al*. Rochalimaea henselae sp. nov., a cause of septicaemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 1992, *30* : 275-280.

[7] Brenner DJ, O'Connor SP, Winckler HH *et al*. Proposals to unify the genera Bartonella and Rochalimaea, with description of Bartonella quintana comb. nov., Bartonella vinsonii comb. nov., Bartonella henselae comb. nov., and Bartonella elizabethae comb. nov., and to

remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J System Bacteriol* 1993, *43* : 777-786.
[8] Cunningham ET, Koehler JE. Perspective. Ocular bartonellosis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 340-349.
[9] Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S *et al*. Bartonella spp. in pets and effect on human health. *Emer Infect Did* 2006, *12* : 389-395.
[10] La Scola B, Liang Z, Zeaiter Z *et al*. Genotypics characteristics of two serotypes of Bartonella henselae. *J Clin Microbiol* 2002, *40* : 2002-2008.
[11] Li W, Raoult D, Fournier PE. Genetic diversity of Bartonella henselae in human infection detected with multispacer typing. *Emerg Infect Dis* 2007, *13* : 1178-1183.
[12] Chomel BB. Cat Scratch disease. *Rev Sci Tech* 2000, *19* : 136-150.
[13] Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States : an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 1993, *83* : 1707-1711.
[14] Skerget M, Wenisch C, Daxboeck F *et al*. Cat or dog ownership and prevalence of Erlichiosis, Q fever and cat scratch disease. *Emerg Infect Dis* 2003, *9* : 1337-1340.
[15] Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection : a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994, *271* : 531-535.
[16] Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. *J Am Vet Med Assoc* 2004, *224* : 1270-1279.
[17] Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW *et al*. Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California : risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 1995, *33* : 2445-2450.
[18] Breitschwerdt EB. Feline bartonellosis and cat scratch disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2008, *123* : 167-171.
[19] Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA et al. Cat scratch disease in Connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993, *1* : 329 : 8-13.
[20] Demers DM, Bass JW, Vincent JM *et al*. Cat-scratch disease in Hawaii : etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 1995, *127* : 23-26.
[21] Foley JE, Chomel B, Kikuchi Y *et al*. Seroprevalence of Bartonella henselae in cattery cats : association with cattery hygiene and flea infestation. *Veterin Q* 1998, *20* : 1-5.
[22] Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K *et al*. Experimental transmission of Bartonella henselae by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996, *34* : 1952-1956.
[23] Foil L, Andress E, Freeland RL *et al*. Experimental infection of domestic cats with Bartonella henselae by inoculation of Ctenocephalides felis (Siphonaptera : Pulicidae) feces. *J Med Entomol* 1998, *35* : 625-628.
[24] Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by Borrelia burgdorferi and Bartonella henselae : evidence for a novel tick-borne disease complex. *Arch Neurol* 2001, *58* : 1357-1363.
[25] Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG *et al*. Detection and identification of Ehrlichia, Borrelia burgdorferi sensu lato, and Bartonella species in Dutch Ixodes ricinus ticks. *J Clin Microbiol* 1999, *37* : 2215-2222.
[26] Cotté V, Bonnet S, Le Rhun D *et al*. Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus. *Emerg Infect Dis* 2008, *14* : 1074-1080.
[27] Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol* 1999, *10* : 209-216.
[28] Borboli S, Afshari NA, Watkins L *et al.* Presumed oculoglandular syndrom from Bartonella quintana. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 41-43.
[29] Solley WA, Martin DF, Newman N *et al*. Cat sratch disease – Posterior manifestations. *Ophthalmol* 1999, *106* : 1546-1553.
[30] Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease : widening spectrum of Bartonella henselae infection. *Pediatrics* 2008, 121 : 1413-1425.
[31] Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 1998, *26* : 80-84.
[32] Regnery RL, Tappero J. Unravelling mysteries associated with cat-scratch disease, bacillary angiomatosis and related syndromes. *Emerg Infec Dis* 1995, *1* : 16-21.
[33] Barouky R, Badet F, Rousset H. Les formes atypiques de la maladie des griffes du chat. Revue de la littérature. *Médecine et maladies infectieuses* 2002, *32* : 730-734.
[34] Raoult D, Fournier PE, Drancourt M *et al*. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Inter Med* 1996, 125 : 646-652.
[35] Gilad J, Wolak A, Borer A *et al*. Isolated splenic cat-sratch disease in an immunocompetent adult woman. *Clin Infect Dis* 2003, *36* : e10-e13.
[36] Ridder GJ, BoedekerCC, Technau-Ihling K *et al*. Role of cat-sratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis* 2002, *35* : 643-649.
[37] Carithers HA. Cat scratch disease : an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child* 1985, *139* : 1124-1133.
[38] Jones DB. Cat-scratch disease. *In* : *Ocular infection and immunity*. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (ed.). Mosby Year Book, St Louis, 1996 : 1389-1397.
[39] Parentin F, Molin GD, D'Agaro P *et al*. Parinaud's oculoglandular syndrome due to herpes simplex virus type 1. *Ocul Immunol Inflam* 2000, *15* : 139-141.
[40] Wade NK, Levi L, Jones MR *et al*. Optic disc edema associated with peripapillary serous retinal detachment : an early sign of systemic Bartonella henselae infection. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 321-328.
[41] Chang AA, Zeldovich A, Sachdev NH *et al*. Papillary vasoproliferative changes in cat scratch disease. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 122-123.
[42] Donnio A, Buestael C, Ventura E *et al*. Neurorétinite à Bartonella henselae : maladie des griffes du chat. *J Fr Ophtalmol* 2004, *27* : 285-290.
[43] Donnio A, Jean-Charles A, Merle H. Macular hole following Bartonella henselae neuretinitis. *Euro J Ophthalmol* 2008, *18* : 456-458.
[44] Reed JB, Scales DK, Wong MT *et al*. *Bartonella henselae* neuroretinitis in cat scratch disease : diagnosis, management, and sequelae. *Ophthalmology* 1998, *105* : 459-466.
[45] Albini TA, Lakhanpal RR, Foroozan R *et al*. Macular hole in cat scratch disease. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 149-151.
[46] Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat-scratch disease in patients with neuroretinitis. *Ophthalmology* 2000 : 107 : 871-876.
[47] Warren K, Goldstein E, Hung VS *et al*. Use of retinal biopsy to diagnose Bartonella (formerly Rochalimae) henselae retinitis in an HIV-infected patient. *Arch Ophthalmol* 1998, *149* : 1437-1439.
[48] Khurana RN, Albini T, Green RL *et al*. Bartonella henselae infection presenting as a unilateral Voigt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 1063-1065.
[49] Gray AV, Michels KS, Katsuya Laueur A *et al*. Bartonella henselae infection associated with neuretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma and severe vision loss. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 187-189.
[50] O'Halloran HS, Draud K, Minix M *et al*. Leber's neuroretinitis in a patient with serologic evidence of Bartonella elizabethae. *Retina* 1998, *18* : 276-277.
[51] Kerkhoff FT, Bergmans AMC, Van der ZEE A *et al*. Demonstration of Bartonella grahamii DNA in ocular fluids of a patient with neuroretinis. *J Clin Microbiol* 1999, *37* : 4034-4038.
[52] Curi ALL, Machado DO, Heringer G *et al*. Ocular manifestation of cat-scratch disease in HIV-positive patients. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 400-401.
[53] Arvand M, Schäd SG. Isolation of Bartonella henselae DNA from the peripheral blood of a patient with cat Scratch disease up to 4 months after the cat scratch injury. *J Clin Barteriol* 2006, *44* : 2288-2290.
[54] Hansmann Y, DeMArtino S, PiémontY *et al*. Diagnosis of cat scratch disease with detection of Bartonella henselae by PCR : a study of patients with lymph node enlargement. *J Clin Microbiol* 2005, *43* : 3800-3806.
[55] Kymionis GD, Saganos CS, Pallikaris IG. Late onset of serologic positive titers in a patient with Parinaud's oculoglandular syndrome. *Seminars Ophthalmol* 2004, *19* : 125-126.



[56] Drancourt M, Birtles R, Chaumentin G *et al*. New serotype of Bartonella henselae in endocarditis and cat scratch disease. *Lancet* 1996, *347* : 441-443.
[57] Trombert-Paolantoni S, Clairet V, Gaulier E *et al*. Évaluation d'un réactif maison de sérologie pour le diagnostic de la maladie des griffes du chat définie par la PCR. *Pathologie Biologie* 2007, *55* : 441-445.
[58] Vermeulen MJ, Herremans M, Verbakel H *et al*. Serological testing for Bartonella henselae infections in The Netherlands : clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA. *Clin Microbiol Infect* 2007, *13* : 627-634.
[59] Herremans M, Vermeulen MJ, Van de Kassteele J *et al*. The use of Bartonella henselae-specific age-dependant IgG and IgM in diagnostic models to discriminate diseased from non-diseased in cat scratch disease serology. *J Microbiol Methods* 2007, *71* : 107-113.
[60] Labalette P, Bermond D, Dedes V *et al*. Cat-scratch disease neuretinitis diagnosed by a polymerase chain reaction approach. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 575-576.
[61] Lappin MR, Kordick DL, Breitschwerdt EB. Bartonella spp antibodiesand DNA in aqueous humor of cats. *J Feline Med Surg* 2000, *2* : 61-68.
[62] Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease : clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992, *11* : 474-478.
[63] Bass JW, Freitas BC, Freitas AD *et al*. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998, *17* : 447-452.
[64] Rosen BS, Barry CJ, Nicoll AM *et al*. Conservative management of documented neuroretinitis in cat-scratch disease associated with *Bartonella henselae* infection. *Aust NZ J Ophthalmol* 1992, *27* : 153-156.



Chapitre 16

Endophtalmies et uvéites : diagnostic différentiel et associations

P.-L. Cornut, Ch. Chiquet

L'endophtalmie peut être définie comme une réponse inflammatoire à une invasion oculaire bactérienne, fongique ou parasitaire [1]. L'endophtalmie exogène bactérienne est une affection grave compliquant une chirurgie oculaire réglée (postopératoire) ou un traumatisme oculaire perforant. Sa survenue s'effectue dans la plupart des cas sur un mode aigu en postopératoire immédiat et son diagnostic est alors aisé. Plus rarement, le tableau est moins stéréotypé et beaucoup plus trompeur. L'endophtalmie peut être chronique, l'infection se déclarant à distance de la chirurgie initiale. L'endophtalmie peut être endogène, résultant d'une localisation septique oculaire secondaire à une dissémination bactérienne ou fongique à partir d'un foyer infectieux extraoculaire. La sémiologie de l'uvéite et celle de l'endophtalmie sont dans certains cas peu distinctes, l'endophtalmie pouvant être prise à tort pour une uvéite et inversement. Ainsi, le tableau clinique de l'endophtalmie chronique, infection postopératoire à part entière, se rapproche de celui d'une uvéite corticodépendante et est fréquemment source d'errance diagnostique et de confusion avec certaines uvéites non infectieuses. À l'inverse, certains tableaux inflammatoires stériles, notamment les uvéites à hypopion, les inflammations secondaires à la présence de résidus cristalliniens postopératoires ou les syndromes toxiques post-chirurgicaux, peuvent être pris à tort pour des endophtalmies.

Ce chapitre s'organise autour des principaux types d'endophtalmies et de leurs diagnostics différentiels (tableau 16-I). Sa lecture devrait être simplifiée grâce au tableau récapitulatif (tableau 16-IV) proposé en conclusion.

Tableau 16-I – Principaux diagnostics différentiels d'endophtalmie.

Inflammations infectieuses	Exogènes	Postopératoires	Endophtalmie aiguë
			Endophtalmie aiguë de survenue retardée
			Endophtalmie chronique
		Post-traumatiques	Endophtalmie post-traumatique
	Endogènes		Endophtalmie endogène
Inflammations non infectieuses	Postopératoires		Uvéite phacoantigénique
			Inflammation d'origine mécanique liée à l'implant
			TASS
			Inflammation après injection intravitréenne
	Dysimmunitaires		Uvéites à hypopion
			Ophtalmie sympathique
Pseudo-uvéites tumorales			Lymphome
			Rétinoblastome
			Leucémie
			Autres tumeurs

TASS, *Toxic Anterior Segment Syndrome*, syndrome toxique du segment antérieur.

I – Inflammations infectieuses

Inflammations infectieuses exogènes

INFLAMMATIONS INFECTIEUSES EXOGÈNES POSTOPÉRATOIRES

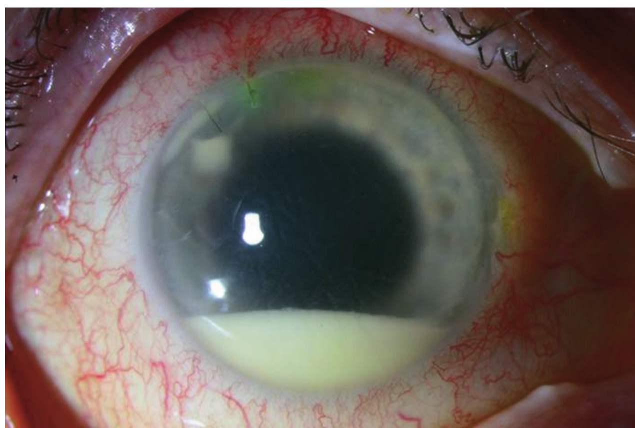
ENDOPHTALMIE AIGUË

La survenue d'une inflammation dans les suites précoces (moins de six semaines) d'une chirurgie ou d'une injection intraoculaire orientera en premier lieu vers la possibilité d'une endophtalmie aiguë (fig. 16-1). La réaction inflammatoire est alors secondaire à une infection consécutive à l'introduction d'un micro-organisme dans l'œil par l'incision cornéenne. Il s'agit, sous nos latitudes, d'un agent bactérien dans la quasi-totalité des cas. Le diagnostic clinique sera parfois moins évident lorsqu'une infection survient à distance de l'acte opératoire initial, plusieurs semaines ou parfois plusieurs années après, dans le cadre d'une endophtalmie aiguë de survenue retardée ou d'une endophtalmie chronique.

ENDOPHTALMIE AIGUË DE SURVENUE RETARDÉE

L'endophtalmie aiguë de survenue retardée survient plusieurs mois ou années après la chirurgie initiale (plus de six semaines) et se manifeste sur un mode de survenue aiguë — ce qui la différencie de l'endophtalmie chronique. Le cas le plus fréquent est représenté par l'infection de bulle de filtration de trabéculectomie compliquée d'endophtalmie par colonisation microbienne transpariétale (fig. 16-2). Plus rarement, l'infection peut se développer à partir d'une cicatrice sclérale post-traumatique ou post-chirurgicale (incision de cataracte cornéosclérale) (fig. 16-3) [2]. Enfin, la porte d'entrée peut être en rapport avec l'ablation d'une suture cornéenne transfixiante ou l'infection d'un point de suture laissé en place.

Les signes cliniques sont les mêmes que ceux de toute endophtalmie aiguë, auxquels s'ajoutent les signes en rapport avec le foyer infectieux de surface à l'origine de la porte d'entrée : infection de bulle de filtration ou abcès cornéen sur fil principalement. L'infection étant dans la plupart des cas à point de départ superficiel (cornée ou conjonctive), le vitré sera colonisé secondairement et l'inflammation pourra être initialement limitée au segment antérieur lorsque le patient est pris en charge très précocement. L'interrogatoire recherchera systématiquement une symptomatologie de conjonctivite traînante dans les jours ou les



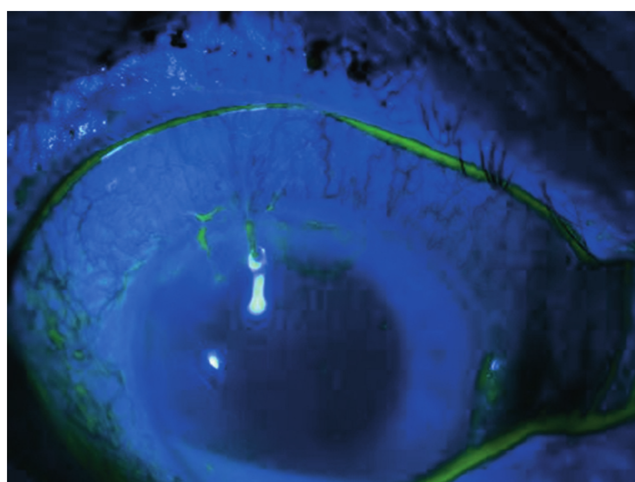


Fig. 16-1 ***Endophtalmie exogène aiguë post-chirurgie de cataracte, associée à une large incision cornéenne insuffisamment suturée avec signe de Seidel positif.***

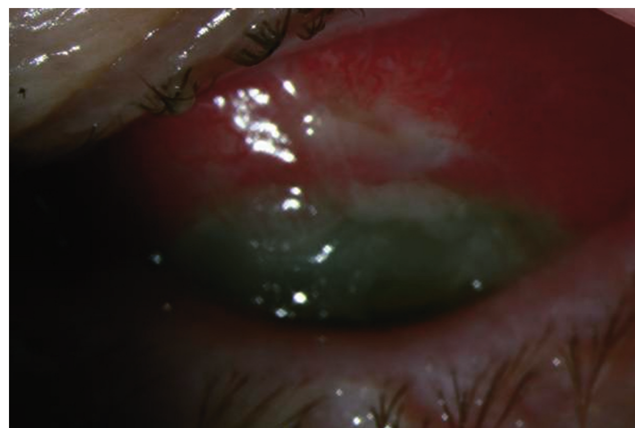
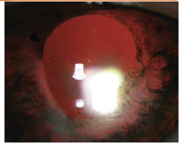




Fig. 16-2 ***Endophtalmie aiguë de survenue retardée à*** **Streptococcus pneumoniae** ***sur bulle de filtration infectée.***



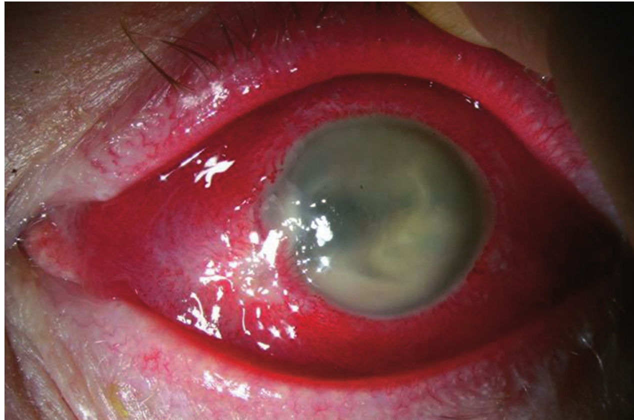


Fig. 16-3 ***Endophtalmie aiguë de survenue retardée à*** **Streptococcus pneumoniae** ***sur cicatrice de traumatisme scléral pénétrant.***

semaines précédentes. La présence d'un corps étranger intraoculaire sera systématiquement éliminée.

Le diagnostic paraclinique reposera sur la mise en évidence d'un agent infectieux dans les prélèvements endoculaires effectués lors de la prise en charge initiale, identique à celle de toute endophtalmie aiguë. La porte d'entrée étant souvent située au niveau de la paroi du segment antérieur, l'analyse microbiologique d'un échantillon d'humeur aqueuse sera systématique : elle présente un excellent rendement diagnostique [2]. Des prélèvements de l'abcès de cornée et de la surface de la bulle de filtration seront également réalisés.

Le traitement sera fondé sur le même schéma que celui de toute endophtalmie aiguë et reposera systématiquement sur l'administration intravitréenne d'antibiotiques en cas d'atteinte inflammatoire du segment postérieur. Le traitement de la porte d'entrée reposera sur l'administration d'antibiotiques locaux sous forme de collyres fortifiés [3]. En cas d'atteinte limitée au segment antérieur, une surveillance stricte de l'évolution sera réalisée en hospitalisation et l'administration intravitréenne d'antibiotiques pourra être éventuellement réservée à une extension du processus vers la cavité vitréenne.

Le traitement préventif de l'endophtalmie aiguë de survenue retardée repose sur l'éducation des patients opérés de chirurgie filtrante (consultation systématique urgente en cas de signes de conjonctivite sur l'œil opéré), l'ablation systématique des fils de suture non résorbables superficiels et la fermeture minutieuse de toute plaie du globe oculaire.

ENDOPHTALMIE CHRONIQUE

Définition

L'endophtalmie chronique est définie comme une inflammation oculaire d'origine infectieuse survenant le plus souvent au décours d'une phakoexérèse, avec ou sans implantation, après un intervalle libre d'au minimum six semaines et d'évolution chronique en l'absence de traitement adapté [4]. Par opposition à l'endophtalmie aiguë dont la suspicion diagnostique est systématique dans la période postopératoire et dont le traitement est bien codifié [4, 5], l'endophtalmie chronique est caractérisée par son fréquent retard diagnostique — lié à un mode de présentation clinique peu spécifique — et par l'absence de consensus thérapeutique.

Physiopathologie

L'endophtalmie chronique est caractérisée par une inflammation granulomateuse d'évolution insidieuse et chronique. D'abord rapportée à un phénomène anaphylactique, l'hypothèse infectieuse a été émise pour la première fois en 1986 par Meisler [6] à la suite de la mise en évidence de souches de *Propionibacterium acnes* séquestrées au niveau de l'implant et/ou du sac capsulaire. *P. acnes* est un bacille à gram positif anaérobie, commensal des annexes oculaires (racine des cils principalement, flore conjonctivale, peau). Cette bactérie est également impliquée dans des endophtalmies aiguës, des dacryocystites, des cellulites orbitaires, des conjonctivites et des kératites. *P. acnes* est un germe à développement lent qui persiste après phagocytose dans les cellules immunitaires du fait d'une paroi bactérienne protégée contre l'attaque des polynucléaires neutrophiles ou des macrophages. Bien qu'imparfaitement élucidée, la physiopathologie de l'inflammation chronique résulterait de cette séquestration bactérienne au niveau de la capsule cristallinienne. En effet, les études en microscopie électronique mettent en évidence la présence des bactéries dans les espaces intra- et extracellulaires situés au contact du plan capsulaire [7]. Les épisodes inflammatoires récurrents résulteraient alors d'une libération périodique des micro-organismes séquestrés au sein de la chambre antérieure à l'origine d'une acutisation de l'inflammation (afflux de polynucléaires neutrophiles sans lymphocytes). Par ailleurs, les constituants de la paroi bactérienne (paroi de *P. acnes* en particulier) libérés en chambre antérieure pourraient intervenir comme adjuvants dans la sensibilisation aux protéines cristalliniennes, favorisant ainsi la survenue d'une uvéite phacoanaphylactique, la réaction inflammatoire n'étant plus dirigée contre les germes bactériens mais contre les constituants cristalliniens par un mécanisme auto-immun [5, 8]. Cette bactérie inhibe également les lymphocytes T suppresseurs, active la voie du complément et favorise la chimiotaxie des leucocytes polynucléaires.

Épidémiologie

Depuis les premières descriptions rapportées dans les années quatre-vingt avec la généralisation de l'implantation intraoculaire, le nombre de cas semble avoir augmenté bien qu'aucune donnée épidémiologique ne soit disponible. Aucun facteur de risque n'a été identifié jusqu'à présent.

Le délai de survenue est variable, fonction de la durée du traitement anti-inflammatoire postopératoire, de la virulence du germe et de la charge de l'inoculum ; ce délai varie en général de quelques semaines après la chirurgie pour les atteintes à staphylocoques à coagulase négative à quelques mois pour les atteintes à *P. acnes* et les infections fongiques.

Le diagnostic de certitude est souvent difficile à obtenir ; il repose sur l'identification bactériologique [9]. Les atteintes bactériennes sont dans la majorité des cas liées à des bactéries à Gram positif : principalement les staphylocoques à coagulase négative (*Staphylococcus epidermidis* le plus fréquemment mis en évidence) et *P. acnes* ; plus rarement les corynébactéries de type *Nocardia asteroides* (aérobie, commensal de la conjonctive) et l'*Actinomyces israelii* (commensal de la cavité buccale, aérobie, anaérobie facultative). De rares atteintes par des bactéries à Gram négatif [10] ont également pu être décrites. Les infections fongiques sont également rares (*Candida parapsilosis* ou *C. glabra*) [11].

Signes cliniques

Du fait du caractère rare, peu spécifique et retardé de l'affection, l'errance diagnostique est fréquente, à l'origine de nombreuses rechutes avec chronicisation de l'inflammation. Le délai de survenue est classiquement de trois ou quatre mois pour les infections à *P. acnes* et les infections fongiques, plus rapide (quelques semaines) pour les infections à *S. epidermidis* [4]. L'endophtalmie chronique devra donc être systématiquement suspectée en cas d'inflammation survenant chez un patient pseudophaque. Il faudra également

évoquer le diagnostic en cas d'inflammation inhabituelle survenant au décours d'une capsulotomie postérieure.

Il s'agit d'une inflammation granulomateuse, évoluant à bas bruit, caractérisée par une baisse d'acuité visuelle modérée (83 % des cas au-dessus de 1/20), une rougeur oculaire modeste et une absence fréquente de douleur. Le signe physique le plus spécifique est la présence de plaques blanches situées entre la capsule postérieure et l'implant, prédominant en périphérie du sac (parfois masquées par une dilatation médiocre) et correspondant à des amas de cellules inflammatoires, de résidus cristalliniens et de bactéries séquestrées (fig. 16-4). Ce signe est très fréquent en cas d'atteinte à *P. acnes* et peut se rencontrer également dans les infections fongiques [4]. Ces plaques sont classiquement absentes en cas d'infection à *S. epidermidis*. Elles peuvent également être localisées au niveau de l'endothélium cornéen [12]. Par ailleurs, l'inflammation de la chambre antérieure se caractérise par la présence de précipités rétrocornéens granulomateux (30 % à 80 %) — excepté dans certaines atteintes fongiques —, un tyndall cellulaire et protéique constant, un hypopion (30 % à 60 %), des nodules iriens et/ou des précipités sur la face antérieure de l'implant. La pression intraoculaire est fréquemment élevée. L'examen du segment postérieur montre systématiquement la présence d'un tyndall vitréen cellulaire, parfois associé à des voiles vitréens plus ou moins denses et à des signes de vascularite.

Un hypopion marqué, une hyalite intense, l'absence de rémission voire l'aggravation sous corticothérapie locale orienteront vers une atteinte fongique [4].

Examens paracliniques

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un agent infectieux sur les prélèvements intraoculaires (humeur aqueuse, vitré, résidus capsulaires). Les cultures bactériennes aérobies et anaérobies (*brain-heart infusion*, ou bouillon cœur-cervelle, hémocultures pédiatriques de type *Bactec*) devront bénéficier d'une incubation prolongée supérieure à deux semaines pour permettre la croissance des bactéries à développement lent, le délai de positivité moyen étant de dix jours pour *P. acnes* [13]. Un ensemencement sur milieux d'incubation fongiques de type Sabouraud devra être également effectué.

Les techniques de biologie moléculaire comme la PCR, panbactérienne ou spécifique (pour *S. epidermidis*, *P. acnes*, *Candida*), pourront également être utiles pour améliorer le rendement diagnostique (jusqu'à 80 % des cas dans l'humeur aqueuse et 90 % dans le vitré) [14, 15]. Les recherches microbiologiques seront également réalisées systématiquement à partir des débris capsulaires et parfois de l'implant. L'étude en microscopie électronique permet d'analyser les biofilms développés sur les implants et les résidus capsulaires afin d'identifier les germes au sein des macrophages et des résidus cristalliniens [16].

Étiologie

L'étiologie est infectieuse bactérienne ou fongique (cf. *supra*). Les facteurs favorisants sont essentiellement la faible pression d'oxygène (pour les bactéries anaérobies), la présence d'une capsule postérieure et de masses cristalliniennes. Il s'agit ainsi essentiellement d'une maladie du pseudophake, favorisée par la réalisation d'une capsulotomie postérieure, mais des cas d'endophtalmie de type chronique ont également été décrits dans les suites de traumatismes oculaires, de trabéculectomie et de mise en place d'implant de Molteno.

Traitement

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement des endophtalmies chroniques. La décision thérapeutique interviendra après réflexion et sans urgence, en s'appuyant sur un arsenal thérapeutique dont la mise en œuvre ira crescendo en fonction de la gravité du tableau et des traitements déjà entrepris.

Le traitement médical est indiqué en première intention, avec injection intraoculaire d'antibiotiques. Les molécules utiles sont la vancomycine, active sur les principaux germes en cause (*P. acnes*, staphylocoques à coagulase négative, *Streptococcus*, *Corynebacterium*), associée à la ceftazidime ou la clindamycine (1,5 mg) [17]. L'amphotéricine B (5 à 10 µg/0,1 ml) sera utilisée en cas de suspicion d'atteinte fongique ou en seconde intention après l'échec d'une antibiothérapie antibactérienne. La clairance rapide des antibiotiques administrés en chambre antérieure fait préférer la voie intravitréenne dans la plupart des cas, seule modalité d'administration intraoculaire permettant d'obtenir des concentrations efficaces maintenues suffisamment dans le temps [18]. L'injection intravitréenne peut être associée à un lavage du sac capsulaire à l'aiguille [19].

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont utiles par voie locale avec, en règle générale, une très bonne corticosensibilité initiale (hormis en cas d'atteinte fongique), source d'errance diagnostique, avec le risque d'une corticodépendance. La place de la corticothérapie générale ou intravitréenne n'est pas actuellement définie. L'antibiothérapie systémique privilégie l'utilisation de molécules dotées d'une bonne pénétration intracellulaire, type clarythromycine 500 mg par jour [20] pendant une semaine puis 250 mg par jour pendant trois semaines. Les molécules antifongiques adminis-

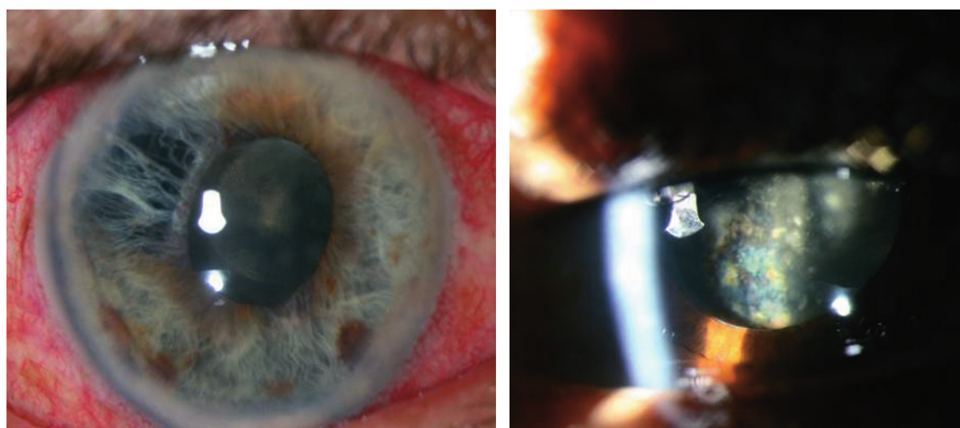
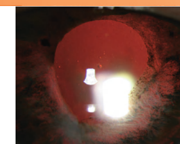


Fig. 16-4 ***Endophtalmie chronique.*** *Noter les plaques capsulaires blanchâtres caractéristiques.*



trées par voie générale sont préférentiellement le fluconazole ou l'itraconazole par voie orale. La chirurgie par voie antérieure avec lavage du sac capsulaire ou par voie de vitrectomie postérieure avec capsulectomie et éventuelle explantation interviendra en seconde intention. L'utilisation de rétracteurs iriens est souvent nécessaire, l'atteinte inflammatoire capsulaire étant principalement localisée à la périphérie du sac capsulaire. La capsulectomie avec ablation de résidus capsulaires et préservation de l'implant de chambre postérieure est privilégiée dans un premier temps et serait efficace dans 75 % des cas. Le traitement radical avec capsulectomie totale et explantation, efficace dans la quasi-totalité des cas, pose le problème de la réhabilitation visuelle et expose au risque de complications vitréorétiniennes [19].

En l'absence de consensus, le traitement sera donc à adapter au cas par cas, en gardant à l'esprit qu'il n'y a pas de corrélation entre, d'une part, la sévérité et la chronicité des signes et, d'autre part, la réponse thérapeutique [13]. La plupart des praticiens ont recours à une escalade thérapeutique en débutant par le traitement conservateur médical, en poursuivant par une approche chirurgicale peu invasive (injection intravitréenne, vitrectomie postérieure, capsulectomie partielle) et en proposant si nécessaire le traitement radical (capsulectomie totale et explantation) [13].

Évolution

La résolution de l'inflammation est obtenue dans 50 % des cas environ en l'absence d'explantation et dans la quasi-totalité des cas après explantation. Le choix de l'option thérapeutique initiale conditionne le risque de rechute mais n'affecte pas le pronostic visuel dans la mesure où il n'a pas été observé de différence de pronostic visuel selon les différentes options thérapeutiques. Cette conclusion reste cependant à confirmer car elle se base uniquement sur des études rétrospectives.

Le pronostic fonctionnel est en général bon du fait de la faible virulence des germes en cause et de l'amélioration presque systématique sous traitement (fig. 16-5) [13, 21]. L'acuité visuelle finale est supérieure à 5/10 dans 50 % des cas après endophtalmie chronique à *P. acnes*.

Principaux diagnostics différentiels

Il faudra essentiellement éliminer une uvéite phacoantigénique, une endophtalmie aiguë de survenue retardée, une malposition de l'implant responsable d'inflammation (*iris chafing by intraocular lens implant malposition*).

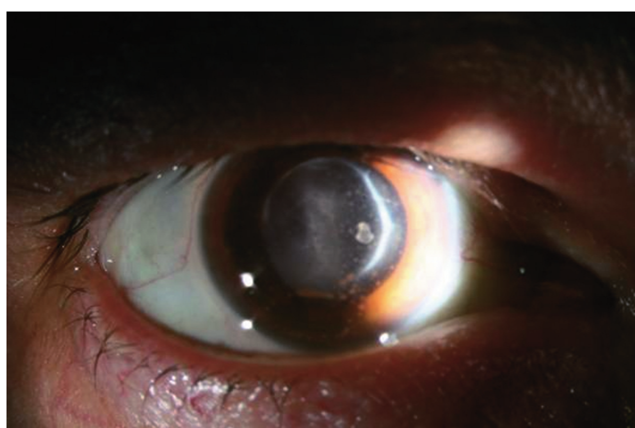
INFLAMMATIONS INFECTIEUSES EXOGÈNES POST-TRAUMATIQUES

Les signes cliniques présentés par les patients atteints d'endophtalmie post-traumatique peuvent être très difficiles à distinguer des signes inflammatoires directement engendrés par l'atteinte tissulaire traumatique — notamment : membrane cyclitique, tyndall cellulaire ou hématique. La présence d'un œil rouge, de douleurs oculaires, d'une baisse de vision n'est pas discriminante dans ce contexte. À l'inverse, le diagnostic sera évoqué plus facilement en présence d'un hypopion, d'une hyalite récemment survenue (après un intervalle libre post-traumatique) et/ou d'une abcédation cornéenne associée. L'hémorragie intravitréenne fréquemment associée ne permet pas le dépistage de la survenue d'une hyalite. En absence d'élément clinique d'orientation et devant la virulence des germes impliqués dans les atteintes infectieuses post-traumatiques, un traitement antibiotique intravitréen devra être rapidement administré au moindre doute. À distance de la phase aiguë, la présence de sang vieilli dans le vitré peut mimer la présence d'une inflammation endoculaire et constituer un diagnostic différentiel parfois délicat lorsque des cellules fantômes sont présentes en chambre antérieure, source d'hypertonie intraoculaire.

Inflammations infectieuses endogènes : endophtalmie endogène

DÉFINITION

L'endophtalmie endogène désigne une infection endoculaire survenant par voie hématogène, par opposition à l'endophtalmie exogène qui résulte d'une contamination microbienne réalisée à travers une brèche de la paroi du globe. L'atteinte oculaire est donc secondaire à une septicémie disséminée à partir d'un foyer infectieux général ou d'une injection intraveineuse de produits contaminés par un agent infectieux. Il s'agit d'une infection sévère sur les plans visuel et vital, dont le diagnostic est souvent retardé, en particulier lorsque les patients ne présentent pas de signes généraux associés. Le traitement des endophtalmies endogènes est difficile et imparfaitement codifié.



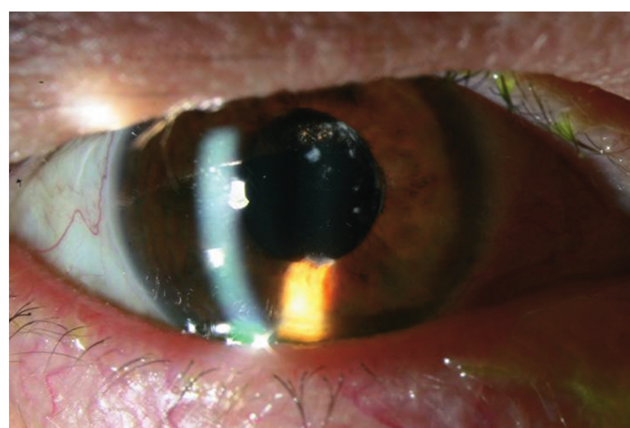


Fig. 16-5 **Endophtalmie chronique. a.** *Le diagnostic est évoqué en période postopératoire de chirurgie de la cataracte, avec inflammation de chambre antérieure (précipités rétrodescemétiques granulomateux, tyndall cellulaire et protéique) associée à une hyalite.* **b.** *Après traitement par vitrectomie postérieure, capsulectomie et injection intravitréenne d'antibiotiques.* (a | b)

PHYSIOPATHOLOGIE

L'endophtalmie endogène est liée à un processus infectieux métastatique secondaire à une dissémination microbienne hématogène à partir d'un foyer infectieux extraoculaire ou faisant suite à l'administration intraveineuse d'une solution contaminée [22]. De façon plus anecdotique, une dissémination neurogène ou méningée (infection fongique du système nerveux central disséminée le long du nerf optique [23]) a été rapportée.

Les lésions histologiques causées par l'embole septique peuvent être directes (liées à la nature infectieuse de l'embole) ou indirectes (liées à l'occlusion vasculaire parfois associée). L'embole septique se localise primitivement au niveau des vaisseaux de l'iris, du corps ciliaire, de la rétine ou de la choroïde. En fonction de la virulence du germe, de la charge de l'inoculum et du statut immunitaire de l'hôte, l'embole pourra être rapidement détruit ou donner naissance à un micro-abcès formé d'agents infectieux et de leucocytes polynucléaires, dont la croissance pourra s'accompagner d'un envahissement des tissus environnants avec colonisation de l'humeur aqueuse ou du vitré environnant par contiguïté.

Les infections endogènes bactériennes sont préférentiellement de localisation rétinienne ou ciliaire, le vitré constituant secondairement le compartiment de croissance préférentiel pour le développement de l'abcès. L'infection à *Aspergillus* se caractérise par un envahissement vasculaire choroïdien et rétinien associé à une nécrose rétinienne hémorragique [24]. L'*Aspergillus* se multiplie préférentiellement dans l'espace sous-rétinien du fait d'un rôle probablement favorisant de l'épithélium pigmentaire à l'origine de la production d'une protéine inhibant la production de superoxydes par les leucocytes polynucléaires neutrophiles (principaux agents de défense anti-aspergillaire). L'abcédation résultante est souvent unique et large contrairement aux infections à *Candida*, caractérisées par un envahissement secondaire du vitré, plus propice au développement du champignon à partir des foyers choriorétiniens [24] : les abcès candidosiques choriorétiniens sont ainsi petits et multiples.

En fonction de la localisation initiale de l'atteinte puis de l'extension, les infections endogènes oculaires sont ainsi classées en infections antérieures (focales ou diffuses, limitées au segment antérieur), infections postérieures (focales, de types choroïdites, rétinites, choriorétinites et rétinochoroïdites, ou diffuse avec envahissement vitréen) et, enfin, panophtalmie en cas d'atteinte antérieure et postérieure diffuse.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'endophtalmie endogène est une affection exceptionnelle qui représente 2 % à 8 % des endophtalmies [4, 25-28].

L'endophtalmie endogène peut toucher un seul œil ou les deux (fig. 16-6), l'atteinte du second œil pouvant survenir simultanément ou à distance [26]. Il n'existe pas de consensus épidémiologique quant à la latéralité préférentielle de l'embolisation septique : préférentiellement gauche pour certains [25] ou droite selon d'autres auteurs [29]. Pour expliquer cette éventuelle latéralisation préférentielle des emboles septiques, deux hypothèses sont proposées. Le flux sanguin en provenance de l'aorte, plus direct dans l'artère carotide commune gauche que dans le tronc artériel brachiocéphalique à l'origine de l'artère carotide commune droite, expliquerait une atteinte préférentielle de l'œil gauche. Le flux sanguin en provenance de la carotide interne plus direct dans l'artère ophtalmique droite que dans la gauche expliquerait l'atteinte préférentielle de l'œil droit.

L'endophtalmie endogène survient volontiers chez un patient d'âge moyen, de cinquante ans, de sexe masculin (sex-ratio de 2) [25, 30].

Sur le plan microbiologique, les agents infectieux en cause sous nos latitudes sont principalement bactériens, plus rarement fongiques.



Fig. 16-6 ***Endophtalmie endogène bilatérale gravissime avec fonte purulente oculaire à* Enterococcus.** *La patiente décédera de défaillance multiviscérale.*

Endophtalmie endogène bactérienne

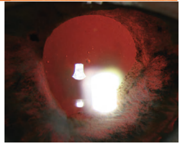
Les bactéries impliquées sont majoritairement des bactéries à Gram positif avec, par ordre de fréquence : *Staphylococcus aureus* [26], *Streptococcus pneumoniae* et *S. viridans* (préférentiellement après méningite et endocardite, respectivement), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* (principalement en cas de toxicomanie par voie intraveineuse) [31]. Les bactéries à Gram négatif sont moins fréquemment impliquées (moins de 30 %) et comprennent principalement *Klebsiella pneumoniae*, plus rarement *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* (dont l'incidence est en diminution), *Haemophilus influenzae* et *Serratia marcescens*. L'implication des bactéries à Gram négatif est plus fréquemment rapportée en Asie, *Klebsiella pneumoniae* représentant ainsi le germe mis en cause dans 61 % des endophtalmies endogènes au Japon, faisant suite le plus souvent à un abcès hépatique [25, 31, 32]. Les infections plurimicrobiennes (3 % [25]) et les mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*) sont rares.

L'endophtalmie endogène bactérienne survient très fréquemment sur un terrain prédisposé (60 % à 90 % des cas [4]), diabète le plus fréquemment [26], suite de chirurgie invasive (abdominale), d'endoscopie, cathétérisme vasculaire prolongé, hémodialyse, immunosuppression (infection par le VIH, immunosuppression médicamenteuse), cancer, drépanocytose ou lupus érythémateux disséminé. Un foyer infectieux primitif est retrouvé dans 90 % des cas [26]. Il s'agit alors le plus fréquemment d'une endocardite (46 % des cas) [26], un foyer infectieux génito-urinaire, dentaire, hépatique, biliaire, intestinal, méningé ou pulmonaire [25, 26].

Dans un certain nombre de cas, la contamination s'effectue par voie intraveineuse directe en cas d'injection de solutions injectables contaminées [33] ou de stupéfiants.

Endophtalmie endogène fongique

L'atteinte peut être fongique — jusqu'à 50 % des cas d'endophtalmies endogènes recensées dans certaines séries, liée alors dans la plupart des cas aux levures du genre *Candida* (80 %) (*C. albicans* principalement, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* plus rarement) ou liée aux champignons filamenteux du genre *Aspergillus* [34] (*A. fumigatus* principalement, *A. glaucus*). Les autres atteintes fongiques sont exceptionnelles (principalement *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paelomyces lilacinus*, *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon cutaneum*).



Le type de champignon ou de levure en cause dépend des facteurs de risque du patient. L'atteinte endogène candidosique survient en général sur un terrain de néoplasie, de diabète, de cathétérisme prolongé (plus de deux semaines), de long séjour en unité de soins intensifs, d'hyperalimentation parentérale, d'immunosuppression, de neutropénie (500 cellules/ml et moins), d'antibiothérapie prolongée [4, 24, 30]. L'infection à *Candida* peut être également d'origine iatrogène (contamination des flacons de dextrose 5 %) [22] ou secondaire à une toxicomanie intraveineuse. En cas d'immunodépression ou de neutropénie, les espèces présentes dans le réservoir digestif prédomineront : *Candida glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis*. En cas de cathétérisme prolongé, il existe une augmentation de prévalence de *Candida parapsilosis*, *C. guillermondii* et *C. famata* en provenance de la flore cutanée. L'incidence rapportée d'endophtalmie ou de rétinite chez les patients atteints de candidémie est variable, oscillant entre 2 % [35] et 45 % [36]. Cette variabilité peut être liée aux différents critères diagnostiques utilisés (infection choriorétinienne avec ou sans lésion vitréenne) et au traitement antifongique plus précoce et systématique réalisé en cas de candidémie. Les infections à *Aspergillus* se rencontrent volontiers chez les patients immunodéprimés après transplantation cardiaque, pulmonaire ou hépatique, endocardite, leucémie, neutropénie, pneumopathie chronique avec corticothérapie prolongée ou utilisation de drogues par voie intraveineuse [24, 26].

Endophtalmie endogène du sujet sain

De façon exceptionnelle, l'endophtalmie endogène peut survenir chez un sujet sain en l'absence de facteur de risque. Il faudra alors suspecter plus spécifiquement un des germes suivants : *Listeria monocytogenes* [37], *Pseudomonas aeruginosa* [38], *Histoplasma capsulatum* (en zone d'endémie) [39-41], *Aspergillus* [42-44], *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* [4].

SIGNES CLINIQUES

L'atteinte endogène est bilatérale dans 15 % à 25 % des cas — la bilatéralisation est plus fréquente en cas d'infection à *Escherichia coli*, *Neisseria* ou *Klebsiella*. Les signes sont ceux de toute inflammation intraoculaire. Le terrain de survenue, l'interrogatoire minutieux, l'éventuelle altération fébrile de l'état général, l'examen somatique complet indispensable au bilan d'uvéite sévère devront orienter vers le diagnostic, qui est en règle générale posé alors que le foyer infectieux extraoculaire primitif est déjà connu. Dans de rares cas, le diagnostic oculaire précède le diagnostic du foyer infectieux causal, il s'agit alors souvent d'endophtalmie à *Klebsiella pneumoniae* ou à *Listeria monocytogenes* survenant chez un sujet sain.

Signes fonctionnels

Parfois absents chez l'enfant, les signes fonctionnels se manifestent sur le plan oculaire et sur le plan général.

Les signes ophtalmologiques incluent la douleur (66 %, accompagnée fréquemment de céphalées), la rougeur, la baisse de l'acuité visuelle, les myodésopsies, qui surviennent volontiers dans la semaine suivant l'apparition de l'infection générale. Les signes fonctionnels sont habituellement plus bruyants dans les endophtalmies bactériennes que dans les atteintes fongiques [26, 31].

Sur le plan général, les signes de sepsis avec malaise général, nausée, perte d'appétit ou perte de poids, douleurs abdominales, fièvre, frissons sont présents dans plus de 50 % des cas d'infection bactérienne [26].

Signes physiques oculaires

Les signes d'examen sont ceux de toute endophtalmie (hyperhémie conjonctivale, inflammation de chambre antérieure, hypopion, hypertonie intraoculaire avec œdème cornéen, hyalite ; fig. 16-7). Certains signes orientent vers l'origine endogène : hyalite en « collier de perles » classique en cas d'atteinte fongique, nodules de Roth et foyers choriorétiniens, abcès sous-rétinien ou rétro-hyaloïdien avec pseudo-hypopion éventuel. Classiquement, les atteintes bactériennes sont plus rapidement évolutives que les atteintes fongiques.

En fonction de la topographie du processus intraoculaire, l'endophtalmie endogène est qualifiée d'antérieure (focale ou diffuse), de postérieure (focale ou diffuse) ou de panophtalmie [29]. L'endophtalmie endogène antérieure bactérienne est caractérisée par une réaction cornéoconjonctivale en générale légère ou modérée. En cas d'atteinte focale, des microabcès iriens seront notés. En cas d'atteinte diffuse, un hypopion et, parfois, une discrète hyalite antérieure sont observés. L'endophtalmie endogène bactérienne postérieure associe une réaction antérieure *a minima* associée ou non (atteinte focale) à une réaction vitréenne d'intensité variable. En cas d'atteinte focale, il existera des foyers rétiniens blanchâtres localisés. L'atteinte diffuse se manifeste par des hémorragies périvasculaires, des infiltrats inflammatoires, des emboles localisés et une nécrose rétinienne diffuse. La panophtalmie endogène bactérienne combine une atteinte antérieure et postérieure marquée avec œdème palpébral, ptosis et limitation fréquente des mouvements oculaires. Un œdème palpébral marqué et une exophtalmie orienteront vers la présence d'une cellulite orbitaire associée.

Certains signes orientent plus spécifiquement vers une étiologie bactérienne ou fongique. Des exsudats brunâtres de chambre antérieure avec infiltrat annulaire cornéen blanchâtre sont évocateurs d'infection à *Bacillus*. Un hypopion pupillaire et/ou un abcès sous-rétinien font suspecter *Klebsiella*. La présence de lésions sous-rétiniennes avec hémorragie chez un sujet immunodéprimé oriente vers une atteinte à *Nocardia* [45], qui peut se compliquer d'abcès sous-rétinien pouvant évoluer vers la constitution d'un pseudo-hypopion, également possible en cas d'atteinte à *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Toxocara*, *Candida* ou *Aspergillus*. Une atteinte neurologique à type de syndrome méningé avec paralysie des nerfs crâniens, anomalies pupillaires et neuropathie optique est possible en cas d'infection à *Nesseiria meningitidis*. L'infection candidosique se manifeste volontiers par la présence de condensations intravitréennes inflammatoires en chapelets (notamment dans le vitré postérieur) en regard de foyers choriorétiniens crémeux multiples, profonds et bien circonscrits (fig. 16-8). L'infection commence habituellement sous forme de choroïdite focale suivie d'envahisse-



Fig. 16-7 ***Endophtalmie endogène à* Pseudomonas.** *Inflammation de chambre antérieure avec hypopion chez une patiente immunodéprimée.*

ment rétinien puis vitréen. L'atteinte du segment antérieur révèle déjà une infection avancée, notamment s'il existe des précipités rétrocornéens [36]. Un hypopion, des nodules iriens, une sclérite, une vascularite et une neuropathie optique peuvent apparaître dans les cas les plus sévères. En cas d'aspergillose, l'évolution est volontiers plus fulminante avec baisse d'acuité visuelle rapidement progressive, douleurs oculaires importantes, présence de foyers choriorétiniens confluents à bords moins bien limités, avec abcédation sous-rétinienne ou rétro-hyaloïdienne, hémorragies intrarétiniennes et hyalite associées [46]. Dans les cas les plus graves, un hypopion rétro-hyaloïdien ou sous-rétinien, une nécrose rétinienne de pleine épaisseur avec hémorragies intrarétiniennes pourront se développer. L'endophtalmie endogène à *Histoplasma capsulatum* se manifeste par une inflammation choriorétinienne sévère, avec décollement de rétine exsudatif et/ou tractionnel [47].

L'enfant est préférentiellement touché par *Nesseiria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* et *Candida albicans*.

SIGNES PHYSIQUES EXTRAOCULAIRES

Sur le plan général, l'examen somatique complet recherche la présence d'un foyer infectieux superficiel ou profond : auscultation cardiaque à la recherche d'un souffle valvulaire d'endocardite infectieuse ; examen neurologique à la recherche d'un syndrome méningé, d'une paralysie des nerfs crâniens, d'anomalies pupillaires ; examen des aires ganglionnaires à la recherche d'adénomégalies ; palpation abdominale à la recherche d'une masse hépatique, d'une splénomégalie ; examen cutané à la recherche de signes infectieux superficiels, de points de ponctions veineuses répétés évocateurs de toxicomanie ; examen articulaire à la recherche de signes d'arthrite.

SIGNES PARACLINIQUES

Le bilan paraclinique est oculaire et général.

Examens microbiologiques oculaires

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'agent infectieux causal sur les prélèvements microbiologiques d'humeur aqueuse ou de vitré, positifs dans 36 % à 73 % des cas d'atteinte bactérienne selon les séries [25, 26, 29, 31]. Les prélèvements intraoculaires concernent préférentiellement le vitré (meilleur rendement diagnostique comparativement à l'humeur aqueuse) [48]. Les prélèvements vitréens issus de vitrectomie seraient plus rentables que ceux obtenus après biopsie vitréenne à l'aiguille [49]. Les cultures conventionnelles bactériennes et fongiques sont associées si possible aux techniques de biologie moléculaire (PCR). L'analyse microbiologique combine idéalement cultures bactériennes aérobies et anaérobies, cultures fongiques sur milieu de Sabouraud, PCR panbactérienne et PCR fongiques *Candida* et *Aspergillus* sur prélèvement de vitré. En cas de prélèvement isolé d'humeur aqueuse, le volume recueilli sera trop faible pour permettre la réalisation de tous les tests, ne permettant bien souvent qu'une recherche bactérienne ou fongique mais pas l'association des deux. La PCR panbactérienne et les PCR spécifiques sont utiles pour la détection de bactéries à croissance lente et l'analyse des prélèvements oculaires de patients préalablement traités par antibiothérapie [48].

Dans les atteintes fongiques, les analyses mycologiques effectuées sur le vitré prélevé sont en général positives, alors que celles effectuées sur les échantillons sanguins sont en général négatives lors du diagnostic ophtalmologique — la septicémie à l'origine de la localisation oculaire étant généralement transitoire [50]. L'examen direct avec colorations spécifiques (Musto, noir chlorazole, Calcofluor) est rapide (réponse en une à deux heures) et peut être réalisé sur les prélèvements si la quantité le permet, au prix d'une moindre sensibilité que la culture, de l'ordre de 30 % ou 40 %. Cet examen direct permet d'orienter le diagnostic vers une levure ou un champignon filamenteux. Les cultures réalisées sur milieux spécifiques de Sabouraud avec des températures d'incubation de 27 °C et 35 °C ont une sensibilité variant entre 54 % et 69 % et un délai de positivité de vingt-quatre à quarante-huit heures pour les levures et de deux à cinq jours pour les champignons filamenteux [51, 52]. L'analyse du vitré sera souvent négative en cas d'infection à *Aspergillus* [24], du fait de la croissance du champignon dans l'espace sous-rétinien. En cas de candidose, les prélèvements oculaires peuvent être négativés par le traitement systémique [53]. L'intérêt du test du β-D-glucan dans le vitré (dont les taux sont élevés en cas d'infection à *Candida*) a été souligné récemment [54]. Le glucan est un composant de la paroi de nombreuses espèces de micromycètes [55]. L'absence de contamination du vitré par des champignons à l'état normal rend ce test intéressant et probablement plus sensible que lorsqu'il est réalisé sur des échantillons sanguins ou tissulaires. Plusieurs techniques de PCR fongiques sont disponibles, notamment en PCR-temps réel (sonde d'hybridation FRET ou sonde d'hydrolyse Taqman), permettant un résultat rapide (en deux ou trois heures) et quantitatif. Les PCR fongiques ont été évaluées sur les prélèvements d'humeur aqueuse ou de vitré [51, 56, 57, 59-62] pour *Candida* et *Aspergillus*. Il s'agit le plus souvent de PCR panfongiques avec analyse de la séquence des ITS

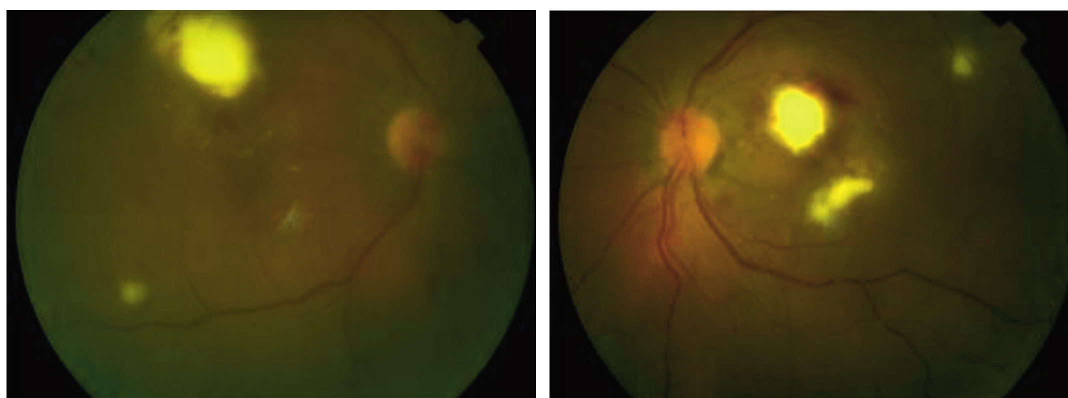
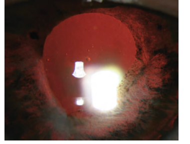


Fig. 16-8 ***Photographie du fond d'œil d'une patiente immunodéprimée présentant une candidose systémique et oculaire bilatérale*** *(prise d'immunosuppresseurs).*



(*Internal Transcribed Spacer*, régions divergentes et spécifiques) et de l'ADN ribosomal 5,8S. Une PCR nichée peut être réalisée après PCR panfongique afin de détecter rapidement le génome de *Candida*, *Aspergillus* ou *Fusarium* [61]. La sensibilité et la spécificité de ces techniques ne sont cependant pas encore définitivement déterminées selon les différents types de prélèvements et de patients.

Examens microbiologiques sanguins

Les examens biologiques généraux comprennent la réalisation systématique d'hémocultures répétées aérobies et anaérobies. Des hémocultures sont également réalisées sur milieu de Sabouraud (lyse, centrifugation, automates avec culture agitée) avec une sensibilité d'environ 50 % à 77 % pour la détection de *Candida* [63]. L'antigénémie *Aspergillus* et *Candida* peut être également recherchée. Pour *Candida*, la détection de l'antigène mannane [64] renforce la suspicion diagnostique ; les résultats sont plus précoces que les techniques mycologiques classiques et donnent des renseignements utiles sur l'évolution ; il existe cependant près de 14 % de faux positifs [65]. Globalement, la détection de l'antigénémie *Candida* [66, 67] présente une sensibilité de 60 % et une spécificité de 80 %. Pour *Aspergillus*, la sensibilité de l'antigénémie est de 50 % et sa spécificité de 99 % (*Platelia test*) [68]. La recherche d'anticorps, souvent négative chez les immunodéprimés, présente un intérêt pour le suivi en cinétique de la multiplication des antigènes cibles [69] ; leur présence peut toutefois être due à une colonisation et ainsi ne pas être pathogène.

Examens microbiologiques généraux

Le reste du bilan comprend un examen cytobactériologique des urines, la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, l'évaluation des fonctions hépatiques et rénales, le contrôle de l'équilibre glycémique. Une ponction lombaire sera réalisée en cas de suspicion d'atteinte méningée. La suspicion diagnostique sera très élevée en cas de positivité des prélèvements systémiques effectués sur le sang (72 %), l'urine (28 %) ou le liquide cérébrospinal (50 %), conduisant à la mise en évidence d'un agent infectieux dans 70 % à 80 % des cas d'atteinte bactérienne [22, 25].

Le statut immunitaire du patient sera contrôlé : des sérologies VIH, syphilis, VHB, VHC seront systématiquement réalisées après accord du patient. Le schéma vaccinal antitétanique sera vérifié et éventuellement complété en cas de plaie cutanée.

Autres examens paracliniques

Les examens d'imagerie systématiquement utiles sur le plan général sont la tomodensitométrie thoracique, l'échographie cardiaque, l'échographie et/ou la tomodensitométrie abdominopelvienne. La scintigraphie au gallium 67 et la tomographie d'émission par positron (PET-scan) pourront utilement compléter la recherche de foyers septiques profonds passés inaperçus. L'imagerie cérébrale est systématique en cas de signes neurologiques associés (fig. 16-9 et 16-10).

L'analyse du segment postérieur en échographie B est utile en cas de trouble de transparence du segment antérieur, afin de quantifier l'atteinte vitréenne et déceler des lésions choriorétiniennes (décollement choroïdien, abcédation choroïdienne ou sous-rétinienne, tractions vitréorétiniennes) (fig. 16-11) [70] et la tomodensitométrie orbitaire est indiquée en cas de signes évocateurs d'extension orbitaire.

ÉTIOLOGIE

L'étiologie est infectieuse bactérienne ou fongique. Le tableau 16-II résume les principaux germes en cause.

TRAITEMENT

Le traitement préventif repose sur le dépistage systématique de toute anomalie visuelle par l'interrogatoire chez le sujet immunodéprimé ou porteur d'un foyer infectieux profond non contrôlé potentiellement septicémique. Cet interrogatoire sera éventuellement complété par un examen systématique et répété (tous les quinze jours environ) du fond d'œil, en particulier chez le patient intubé. Cette stratégie permet un diagnostic précoce, indispensable afin d'éviter la cécité et les complications systémiques du sepsis.

Le traitement curatif est pluridisciplinaire, médicochirurgical, oculaire et général. Sa rapidité d'instauration conditionne en partie le pronostic [71].

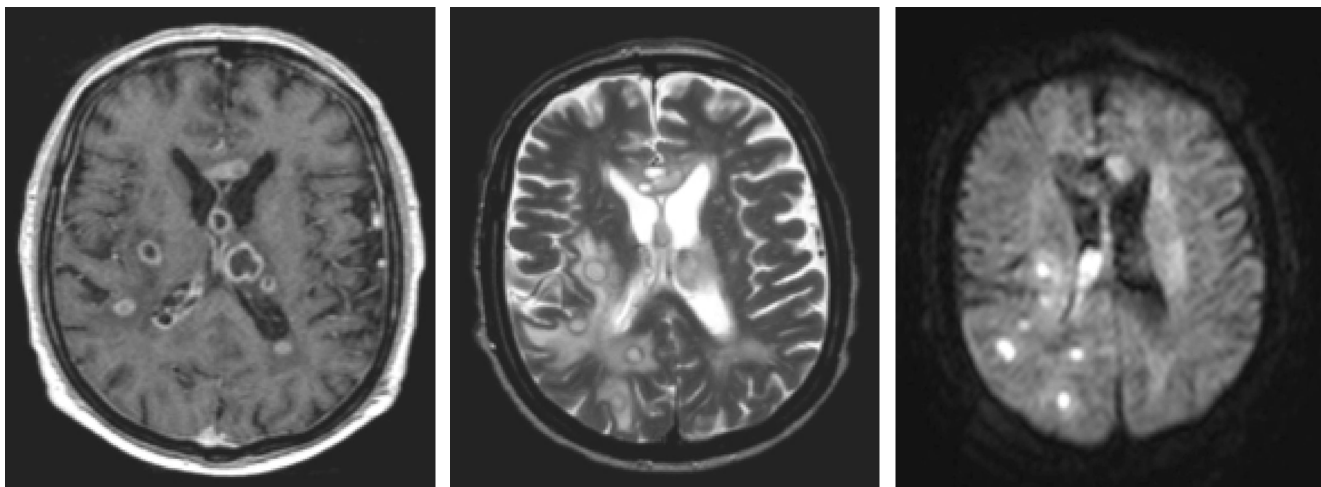


Fig. 16-9 ***Clichés d'IRM cérébrale d'un patient présentant une endophtalmie endogène unilatérale et une encéphalite multi-abcédée à Peptostreptococcus.*** *Abcès multiples intracérébraux prédominant au niveau de la substance blanche, lésion de la tête du corps calleux, lésion au niveau du septum interventriculaire, ventriculite de la corne postérieure droite.* **a.** *Séquence T1 après injection de gadolinium. Rehaussement (hypersignal) en « cocarde ».* **b.** *Séquence T2. Lésions hyper-intenses limitées par des zones hypo-intenses caractéristiques de l'accumulation de radicaux libres.* **c.** *Diffusion. Hypersignal caractéristique de la restriction du coefficient de diffusion liée à la baisse de mobilité de l'eau (pus).* a | b | c

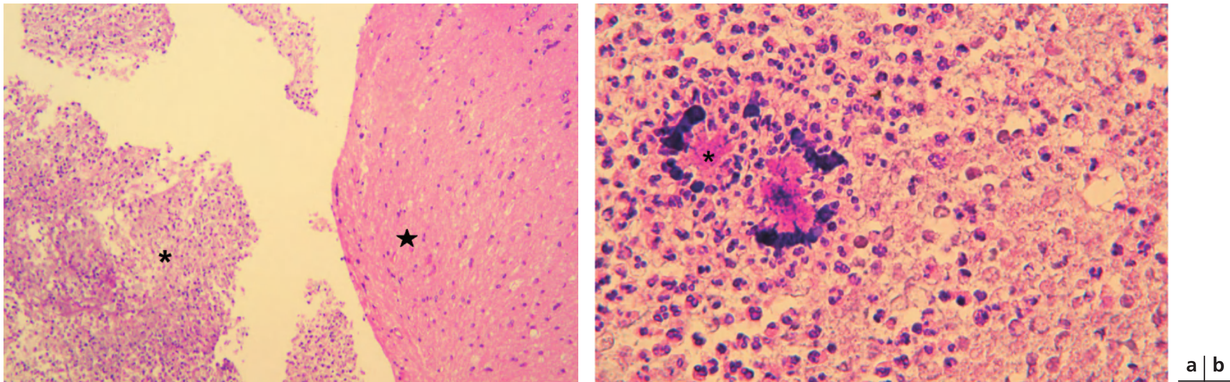


Fig. 16-10 ***Clichés anatomopathologiques du même patient qu'en fig. 16-9 après biopsie stéréotaxique*****.** **a.** *Parenchyme cérébral gliotique (★) et contenu purulent du foyer abcédé adjacent (∗). (Coloration HES ; grandissement : × 100.)* **b.** *Contenu purulent du foyer d'abcédation avec amas de germes (∗). (Coloration HES ; grandissement : × 400.)*
(Clichés de C. Salon, CHU de Grenoble).

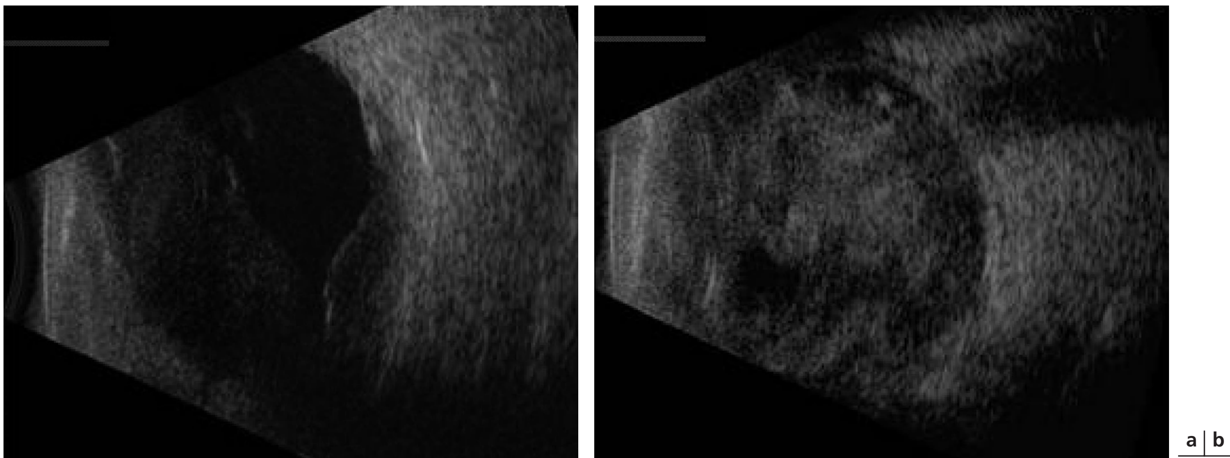


Fig. 16-11 ***Échographie B d'un patient présentant une endophtalmie endogène bilatérale à streptocoque β-hémolytique du groupe G*****.** **a.** *Il existe une hyalite importante avec décollement postérieur du vitré et décollement choroïdien.* **b.** *La hyalite est particulièrement dense.*

Tableau 16-II – Étiologie des endophtalmies endogènes.

	Bactéries		Champignons	
	Gram$^+$	Gram$^-$	Levures	Champignons filamenteux
Agents infectieux	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus* *Listeria* *Bacillus*	*Klebsiella* *E. coli* *Pseudomonas* *Nesseiria* *Haemophilus* *Serratia*	*Candida*	*Aspergillus*
Facteurs de risque	Diabète, chirurgie abdominale, endoscopie, cathétérisme, dialyse, immunodépression, cancer, drépanocytose, lupus		Cancer, diabète, cathétérisme, soins intensifs, alimentation parentérale, immunodépression, neutropénie, antibiothérapie prolongée	Immunodépression, transplantation, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocardite, leucémie, neutropénie, pneumopathie chronique sous corticoïdes
Topographie de l'atteinte	Localisation initiale choriorétinienne ou ciliaire avec abcédation intravitréenne		Microabcédation choriorétinienne initiale avec tropisme vitréen préférentiel	Abcédation sous-rétinienne avec tropisme sous-rétinien préférentiel

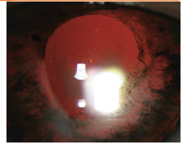


Tableau 16-III – Antibiothérapie générale probabiliste en fonction du terrain et de la topographie de l'atteinte systémique (selon P. Pavese, clinique universitaire des maladies infectieuses, CHU de Grenoble).

		Antibiothérapie systémique probabiliste
Facteur de risque	Toxicomanie	Pénicilline M + aminoside
	Chirurgie abdominale, endoscopie	β-lactamine + imidazolé ± aminoside
	Cathétérisme vasculaire prolongé	Glycopeptide + aminoside
	Hémodialyse	Glycopeptide + aminoside
Foyer causal	Foyer dentaire	Pénicilline A + inhibiteur de l'acide clavulanique
	Foyer urinaire	Ceftriaxone ± aminoside
	Foyer hépatique, biliaire, intestinal	β-lactamine + imidazolé ± aminoside
	Foyer pulmonaire	β-lactamine anti-pneumocoque ± fluoroquinolone
	Méningite	Céphalosporine de 3e génération dans la plupart des situations Amoxicilline + gentamycine si suspicion de listériose
	Endocardite	Pénicilline A + aminoside

Traitement général

Traitement antibactérien systémique

Le traitement médical général inclut une antibiothérapie par voie systémique pendant au moins deux à quatre semaines. L'antibiothérapie cible avant tout le foyer causal général : elle sera probabiliste adaptée au terrain et à la topographie de l'atteinte générale (tableau 16-III). Bien que la pénétration intraoculaire des antibiotiques délivrés par voie systémique soit augmentée par l'atteinte inflammatoire de la barrière hémato-oculaire [29], on privilégie si possible l'utilisation d'un antibiotique à bonne pénétration intraoculaire.

Traitement antifongique systémique

L'amphotéricine B à la dose de 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour est efficace sur la plupart des champignons : *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidiodes immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* et *Fusarium*. Son mode d'action est fondé sur la fixation du principe actif sur une fraction stérolique de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire. L'amphotéricine B est responsable de nombreux effets indésirables (douleurs sur le trajet veineux, thrombophlébite locale, fièvre, frissons, douleurs articulaires et musculaires, protéinurie, hématurie, insuffisance rénale aiguë, vomissements, douleurs abdominales). Une forme liposomale a été récemment développée, avec l'avantage d'une moindre toxicité rénale mais dotée d'une plus faible pénétration intraoculaire.

En cas de candidose, le fluconazole peut être utilisé en première intention à la dose de 400 mg le premier jour puis 200 mg par jour. Son mécanisme d'action différent repose sur une inhibition sélective de la C 14-déméthylase dépendante du cytochrome P450 fongique, qui intervient au niveau de la transformation du lanostérol en ergostérol, essentiel à la survie de la membrane fongique. Le fluconazole n'affecterait pas ou peu le cytochrome P450 des cellules des mammifères. Beaucoup mieux toléré et doté d'une meilleure pénétration intraoculaire que l'amphotéricine B, le fluconazole est actif sur *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* mais inactif sur *Candida glabrata* et *C. krusei*. Une adaptation des posologies à la fonction rénale est nécessaire.

L'itraconazole est un antifongique à large spectre pouvant également être utile en cas d'endophtalmie fongique. Il appartient à la classe des triazolés et est actif sur les dermatophytes, les levures (*Candida* sp., *Cryptoccocus neoformans*, *Pityrosporum* sp.), *Aspergillus*, *Histoplasma* sp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* sp., *Cladosporium* sp., *Blastomyces dermatidis*. En revanche *Fusarium*, *Acremonium* et les Mucorales sont habituellement peu sensibles ou résistants. Administré par voie orale à la dose de 200 mg à 400 mg par jour en une ou deux prises, son mécanisme d'action est identique à celui des imidazoles (inhibition de la C14-α-déméthylase), avec une meilleure tolérance mais de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le voriconazole, dérivé synthétique du fluconazole, fait partie des nouveaux triazolés. Il agit en inhibant la 14-α-stérol déméthylase, une enzyme du cytochrome P450 fongique. Cette inhibition entraîne une déplétion en ergostérol affectant l'intégrité de la membrane des cellules fongiques. L'inhibition de cette enzyme provoque aussi une accumulation de précurseurs stérols toxiques. Le voriconazole possède un spectre antifongique élargi (*Aspergillus*, *Candida*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Histoplasma*, *Scedosporium*) avec une action contre certains champignons résistants au fluconazole et à l'itraconazole (*Candida glabrata* et *C. krusei* notamment). Les effets indésirables les plus souvent signalés sont l'apparition de troubles visuels dans près d'un cas sur trois — flou visuel, trouble de la perception des couleurs, photophobie, disparaissant habituellement spontanément en l'espace de soixante minutes —, d'éruptions cutanées (6 %), de nausées (6 %), de vomissements (4,8 %), de perturbations de la fonction hépatique. Il peut être administré par voie orale (200 mg par pour), intraveineuse (6 mg/kg en douze heures) et intravitréenne. La posologie doit être adaptée à la fonction hépatique.

La caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine font partie d'une classe d'antifongiques récemment développée : les échinocandines. La caspofungine agit par inhibition non compétitive de la synthèse de 1,3-β-D-glucane, qui est un polysaccharide essentiel de la paroi des agents pathogènes fongiques, non présent dans la cellule des mammifères. L'inhibition de la synthèse du glucane est à l'origine d'une instabilité osmotique et de la lyse de la membrane fongique. La caspofungine est active sur *Candida*, *Aspergillus* et *Pneumocystis carinii*, inactive sur *Cryptococcus*, *Fusarium* et *Trichosporon*. Il n'existe pas de résistance acquise décrite. Utilisée à la posologie de 70 mg par jour le premier jour puis 50 mg par jour les jours suivants, sa tolérance est excellente. Les effets indésirables rapportés font état de fièvres, d'irritation veineuse, de troubles de la fonction hépatique.

Des associations d'antifongiques peuvent être discutées, notamment dans les aspergilloses invasives (amphotéricine B et échinocandines) et les cryptococcoses (5-fluorocytosine et amphotéricine B).

Le coût élevé et le risque d'effets indésirables réservent la gestion d'un tel traitement à des cliniciens spécialistes en maladies infectieuses.

Antibiothérapie intravitréenne

Le recours aux injections intravitréennes d'antibiotiques (vancomycine 1 mg/0,1 ml et ceftazidime 2 mg/0,1 ml en première intention) [25] sera systématique en cas d'atteinte bactérienne du

segment postérieur. Le traitement devra être répété du fait de la demi-vie courte des antibiotiques intravitréens [18]. Bien que son efficacité fonctionnelle ne soit pas statistiquement prouvée, l'injection intravitréenne semble réduire la probabilité d'éviscération [25].

En cas d'atteinte fongique, l'injection l'intravitréenne de 5 µg d'amphotéricine B (doses cumulatives toxiques pour la rétine) est recommandée de façon systématique, hormis en cas d'atteinte minime. De récentes publications font état de l'utilisation de voriconazole administré par voie intravitréenne à la dose de 100 µg/0,1 ml avec une bonne tolérance rétinienne [72]. Plus récemment, l'injection intravitréenne de caspofungine 100 µg/0,1 ml a été testée avec succès chez le lapin, tant sur le plan clinique qu'histopathologique [73].

Anti-inflammatoires

L'intérêt de la corticothérapie est controversé [25] et systématiquement contre-indiqué en cas de sepsis non contrôlé. La corticothérapie intravitréenne ne semble pas s'accompagner d'une exacerbation des signes infectieux en cas d'atteinte fongique lorsqu'elle est associée à l'administration intravitréenne d'amphotéricine B [74, 75].

Vitrectomie

Le rôle bénéfique de la vitrectomie postérieure a été rapporté en cas d'endophtalmies endogènes bactériennes [25] et fongiques [76], avec une probabilité trois plus importante pour le groupe d'yeux vitrectomisés d'obtenir une acuité visuelle utile et une réduction par trois du risque de la nécessité d'une éviscération/énucléation [25].

Les principales indications de vitrectomie sont : l'atteinte vitréenne et/ou choriorétinienne importante, la non-réponse au traitement médical et/ou l'atteinte maculaire. L'intérêt de la vitrectomie postérieure dans ce contexte est multiple : apporter une preuve microbiologique, réduire la charge microbienne, limiter la concentration en endo- et exotoxines et permettre une meilleure distribution des antibiotiques ou des antifongiques dans la cavité vitréenne [49].

ÉVOLUTION

Le pronostic des endophtalmies endogènes dépend du terrain et de la rapidité de prise en charge : l'acuité visuelle finale est limitée au maximum à 1/200 dans 60 % des cas et un geste radical d'énucléation est conduit dans 30 % des cas [29]. Les facteurs de mauvais pronostic sont liés au mauvais état général de l'hôte, au fréquent retard diagnostique et thérapeutique, à la sévérité de l'atteinte oculaire initiale (acuité visuelle effondrée, hypopion, hyalite dense, atteinte rétinienne du pôle postérieur, ischémie rétinienne associée) [49] ainsi qu'à la virulence de l'agent causal.

En cas d'atteinte liée à un germe à Gram négatif, le pronostic est sombre, excepté en cas d'infection à *Haemophilus* ou *Nesseiria*. Les infections à *Klebsiella pneumoniae* aboutissent à une acuité visuelle inférieure à « compte les doigts » dans 75 % des cas [32].

En cas d'atteinte liée à un germe à Gram positif, le pronostic est meilleur, en dehors d'une atteinte postérieure diffuse causée par *Bacillus*, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus*.

L'atteinte oculaire fongique à *Candida* est de bon pronostic si la prise en charge est agressive et précoce, avec 82 % d'acuités visuelles supérieures ou égales à 1/10 et jusqu'à 76 % d'acuités

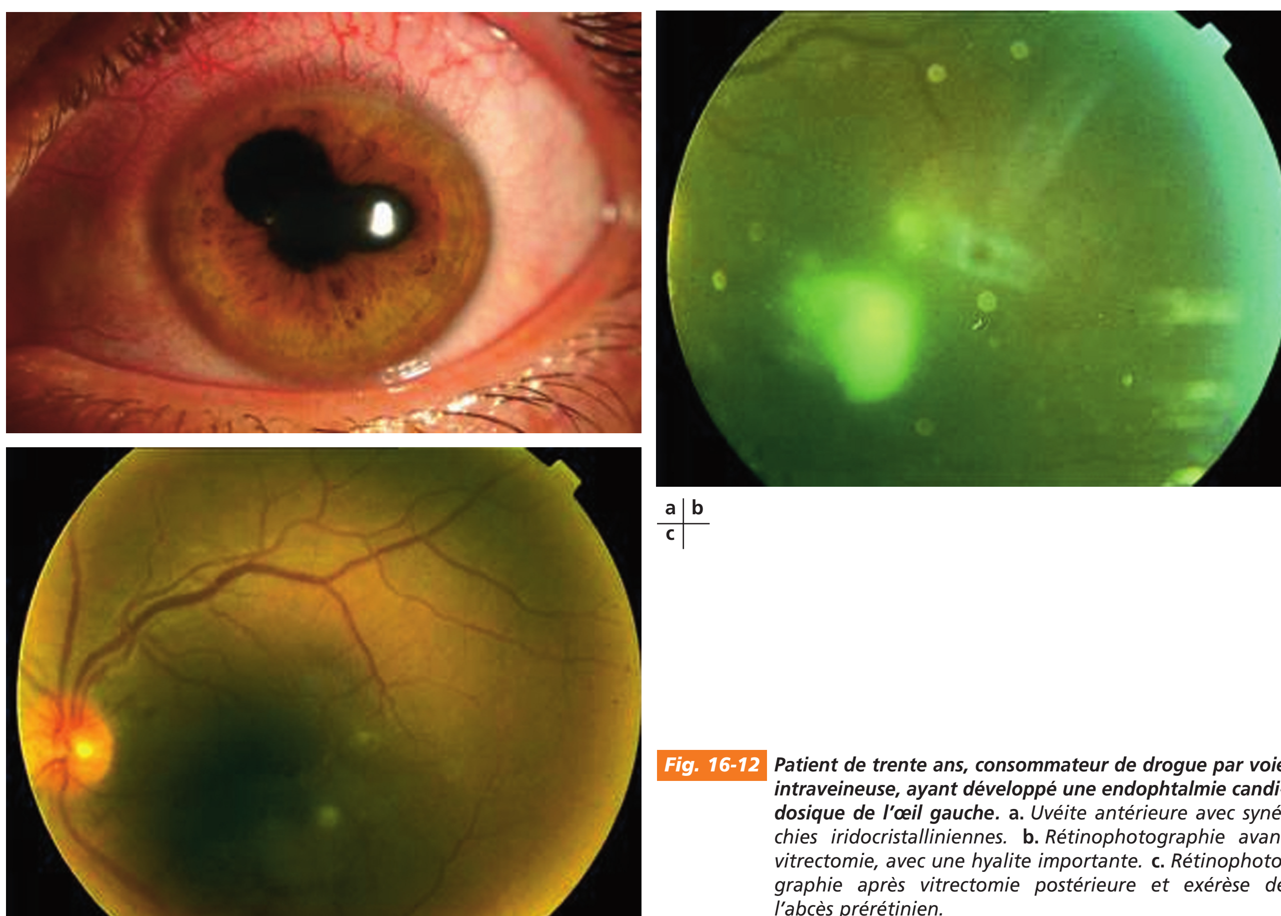
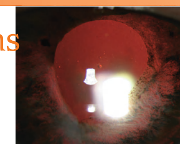


Fig. 16-12 ***Patient de trente ans, consommateur de drogue par voie intraveineuse, ayant développé une endophtalmie candidosique de l'œil gauche.*** **a.** *Uvéite antérieure avec synéchies iridocristalliniennes.* **b.** *Rétinophotographie avant vitrectomie, avec une hyalite importante.* **c.** *Rétinophotographie après vitrectomie postérieure et exérèse de l'abcès prérétinien.*



visuelles supérieures ou égales à 5/10 [49] (fig. 16-12). Les atteintes à champignons filamenteux sont de mauvais pronostic, avec moins de 25 % d'acuités visuelles supérieures ou égales à 1/10 [49] ; le pronostic est très péjoratif en cas d'infection à *Histoplasma capsulatum* [47].

Les complications oculaires comprennent : la cataracte, le glaucome néovasculaire, la neuropathie optique, l'œdème maculaire cystoïde et le décollement de rétine [30].

Sur le plan général, la mortalité des patients atteints de candidémie est de 58 % [77]. La mortalité des patients atteints d'endophtalmie endogène bactérienne varie de 5 % (donnée issue de plusieurs études rétrospectives [25]) à 32 % (donnée issue d'une étude prospective [78]).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'endophtalmie endogène peut être confondue initialement avec (par ordre de fréquence) [25] : une uvéite antérieure aiguë, une uvéite dysimmunitaire non infectieuse (notamment maladie de Behçet, uvéite associée au HLA-B27), une kérato-uvéite herpétique, une crise de glaucome aigu, une panuvéite infectieuse bactérienne ou parasitaire (toxoplasmose, toxocarose, tuberculose, *Pneumocystis carinii*, *Treponema pallidum*) ou virale (CMV, HSV, VZV, EBV), une tumeur choroïdienne, une cellulite orbitaire ou une pseudotumeur inflammatoire. Chez l'enfant, il faut évoquer un rétinoblastome et les uvéites dysimmunitaires non infectieuses.

ENDOPHTALMIES ET UVÉITES

Endophtalmie exogène

L'endophtalmie exogène, ou panuvéite infectieuse par invasion bactérienne, fongique ou parasitaire, doit être évoquée devant tout tableau inflammatoire survenant dans les suites d'une chirurgie oculaire ou d'un traumatisme. Le pronostic final est lié à une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée. Les diagnostics différentiels peuvent être discutés, comme le syndrome toxique, mais ne doivent pas retarder l'antibiothérapie intravitréenne dans un contexte postopératoire. L'endophtalmie chronique est sous-diagnostiquée, considérée le plus souvent comme une inflammation postopératoire corticodépendante. L'identification de la bactérie ou du champignon responsable et un traitement spécifique sont indispensables pour en éviter les complications.

Endophtalmie endogène

L'endophtalmie endogène désigne une infection endoculaire survenant par voie hématogène. Elle doit être également systématiquement évoquée chez tout patient à risque présentant une uvéite postérieure ou une panuvéite. Les facteurs de risque, recherchés à l'interrogatoire, sont communs (diabète, cancer, immunodépression, cathétérisme) ou diffèrent en partie selon la nature bactérienne (chirurgie abdominale, drépanocytose, lupus) ou fongique (soins intensifs, alimentation parentérale, neutropénie, antibiothérapie prolongée, transplantation, endocardite). Une antibiothérapie probabiliste, systémique et intraoculaire sera envisagée selon les facteurs de risque et le foyer bactérien causal.

II – Inflammations non infectieuses

Inflammations non infectieuses postopératoires

UVÉITE PHACOANTIGÉNIQUE

La persistance de fragments cristalliniens résiduels au niveau du sac capsulaire, dans l'humeur aqueuse ou au sein de la cavité vitréenne peut être à l'origine d'une réaction inflammatoire, qui s'accompagne alors en général d'un hypopion et d'une hypertonie intraoculaire. La physiopathologie exacte de ce phénomène est mal connue (effet toxique des protéines cristalliniennes, auto-immunité, adjuvant immunologique bactérien) [79]. Le degré d'inflammation est souvent proportionnel à la quantité de cortex résiduel avec, cependant, une grande variabilité interindividuelle — certains patients peuvent tolérer la présence de résidus cristalliniens sans aucun signe inflammatoire après plusieurs années.

Ce phénomène est proche des inflammations observées en cas de lacération cristallinienne pénétrante traumatique ou de cataracte morganienne hypermûre. Il faudra en revanche bien différencier cette entité des autres cas d'inflammation postopératoire. Si une inflammation survient sur l'œil opéré, il faut avant tout éliminer une endophtalmie aiguë ou chronique. Si l'inflammation concerne les deux yeux, la possibilité d'une ophtalmie sympathique doit être évoquée.

INFLAMMATION D'ORIGINE MÉCANIQUE LIÉE À L'IMPLANT

Les lentilles intraoculaires peuvent être à l'origine de microtraumatismes ciliaires répétés, sources d'inflammation chronique (*iris chafing by intraocular lens malposition* et syndrome uvéite-glaucome-hyphéma) [80]. En cas d'implantation en chambre postérieure, l'inflammation peut résulter d'un frottement du rebord pupillaire sur le bord de l'optique ou d'un contact entre les haptiques et le corps ciliaire lorsque l'implant est positionné dans le sulcus. L'ultrabiomicroscopie est alors utile pour objectiver le contact. Avec les premiers implants de chambre antérieure, le contact iridolenticulaire était fréquemment à l'origine du syndrome uvéite-glaucome-hyphéma, qui combinait une inflammation chronique, une dispersion pigmentaire source d'hypertonie et des microtraumatismes vasculaires à l'origine de saignements. Avec l'évolution du design des implants, ce syndrome est actuellement exceptionnel.

SYNDROMES TOXIQUES DU SEGMENT ANTÉRIEUR

Le syndrome toxique du segment antérieur, ou TASS pour les Anglo-Saxons (*Toxic Anterior Segment Syndrome*), est une inflammation postopératoire stérile du segment antérieur causée par l'introduction dans le segment antérieur de substances non infectieuses à l'origine d'effets toxiques sur les structures intraoculaires [81]. Si le tableau est marqué par une atteinte endothéliale exclusive, il s'agira d'un syndrome de destruction cellulaire endothéliale, ou TECDS (*Toxic Endothelial Cell Destruction Syndrome*) [82].

PHYSIOPATHOLOGIE

L'introduction de substances toxiques en chambre antérieure est source de nécrose cellulaire à l'origine d'une réponse inflammatoire immunitaire sévère. L'endothélium cornéen est particulièrement exposé et sensible avec, à son niveau, rupture des jonctions serrées endothéliales et perte des fonctions de barrière à l'origine d'un œdème transitoire ou permanent en l'absence de migration endothéliale réparatrice.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il n'existe pas de données concernant la prévalence et l'incidence du TASS. Ceci est probablement lié au fait qu'il s'agit d'une complication relativement rare et sous-diagnostiquée — car souvent considérée comme une réaction inflammatoire banale postopératoire ou comme une endophtalmie.

SIGNES CLINIQUES

Le TASS survient en général précocement après la chirurgie (douze à quarante-huit heures, parfois davantage) après un geste sur le segment antérieur. Les signes et symptômes sont proches de ceux décrits dans l'endophtalmie : douleur, rougeur et baisse d'acuité visuelle. Les signes physiques sont marqués par une inflammation postopératoire du segment antérieur inhabituelle et sévère, avec hypopion, membrane cyclitique et œdème cornéen fréquents, contrastant avec le bon déroulement habituel de la chirurgie. L'œdème de cornée est souvent marqué, secondaire à l'atteinte endothéliale (fig. 16-13). L'atteinte irienne est également classiquement rapportée, avec mydriase séquellaire possible, ainsi que l'atteinte trabéculaire avec risque d'hypertonie à la phase aiguë pouvant se chroniciser.

Les éléments permettant de différencier le syndrome toxique d'une endophtalmie infectieuse sont :

– un délai de survenue en moyenne plus court : un jour pour le TASS, une semaine pour l'endophtalmie ;

– un œdème de cornée et une hypertonie intraoculaire plus fréquents dans le TASS ;

– l'absence d'atteinte du segment postérieur : l'absence de hyalite est donc un élément majeur permettant de différencier le TASS ;

– l'évolution caractérisée par une corticosensibilité marquée dans le TASS.

La survenue groupée de quelques cas sur un mode épidémique est classique dans les TASS, mais cette modalité de présentation est également possible en cas d'infection.

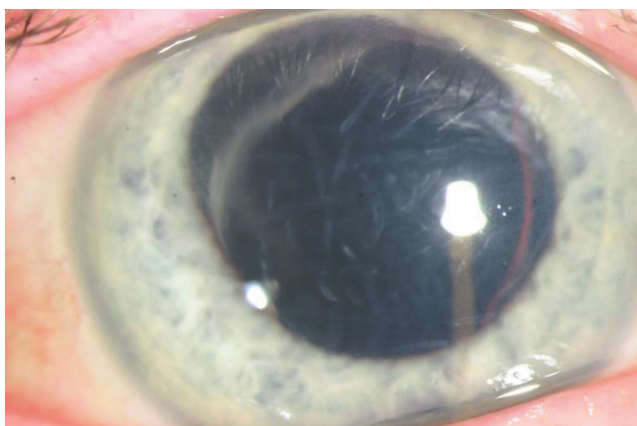


Fig. 16-13 ***Syndrome toxique post-chirurgie de la cataracte. Souffrance endothéliale avec plis descemétiques.***

La différenciation entre TASS et endophtalmie est souvent difficile à faire chez un patient donné, notamment si l'examen du segment postérieur n'est pas réalisable en biomicroscopie du fait de l'atteinte du segment antérieur.

SIGNES PARACLINIQUES

Aucun examen paraclinique ne permet de conduire au diagnostic de TASS.

Le seul examen paraclinique conduisant à l'élimination du diagnostic de TASS est la positivité des prélèvements microbiologiques, qui signe la présence d'une infection — à l'inverse, la négativité des prélèvements n'élimine en aucun cas le diagnostic d'endophtalmie infectieuse (30 % de faux négatifs) [48].

L'échographie B (fig. 16-14) est utile en absence de visualisation du fond d'œil et met en évidence l'absence d'hyperéchogénicité au niveau du vitré.

ÉTIOLOGIE

Les causes sont multiples et il est souvent nécessaire de réaliser une enquête minutieuse au bloc opératoire et en amont pour identifier l'agent causal.

Conservateurs

Tous les conservateurs présentent une toxicité majeure pour l'endothélium. Le chlorure de benzalkonium, dont les concentrations usuelles varient entre 0,005 % et 0,01 %, présente un seuil de concentration toxique pour l'endothélium du lapin de 0,0001 % et une concentration maximale tolérable de 0,001 %, soit une concentration cinq fois inférieure aux concentrations habituelles [83, 84].

Anesthésiques intracamérulaires sans conservateur

Ils engendrent une toxicité endothéliale variable selon le produit : la bupivicaïne 0,5 % et la lidocaïne 2 % sont à l'origine d'épaississement et d'opacification cornéens postopératoires, alors que la lidocaïne 1 % semble bien tolérée [85-90].

Détergents utilisés en stérilisation

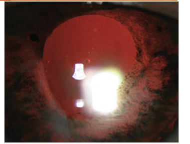
Les substances utilisées pour la stérilisation du matériel réutilisable sont à l'origine de dépôts résiduels sur les instruments lorsque les principes actifs ne sont pas rincés suffisamment ni soumis à des températures supérieures à 140 °C [91-93]. L'effet peut être à l'origine d'une toxicité endothéliale élective dans le cadre du TECDS [82].

Endotoxines thermorésistantes

Certaines endotoxines provenant de bactéries à Gram négatif présentes dans les bains de décontamination souillés ou contaminant les instruments réutilisables sont résistantes à la chaleur de la stérilisation — les bactéries sont détruites par la chaleur mais pas leurs lipopolysaccharides. Une fois réintroduites dans l'œil, ces endotoxines sont à l'origine d'effets toxiques [94].

Métaux oxydés

Des résidus métalliques oxydés peuvent être libérés à partir du métal composant la partie centrale des instruments dont la couche chromée est détériorée lors de la stérilisation au gaz plasma. Des particules de zinc et de cuivre oxydé sont alors libérées dans l'œil à des concentrations toxiques [95, 96]. Cet effet toxique peut également être exceptionnellement lié à la présence de métaux dans la vapeur d'eau utilisée pour la stérilisation (en cas d'utilisation d'eau du robinet au lieu d'eau dé-ionisée) [97].



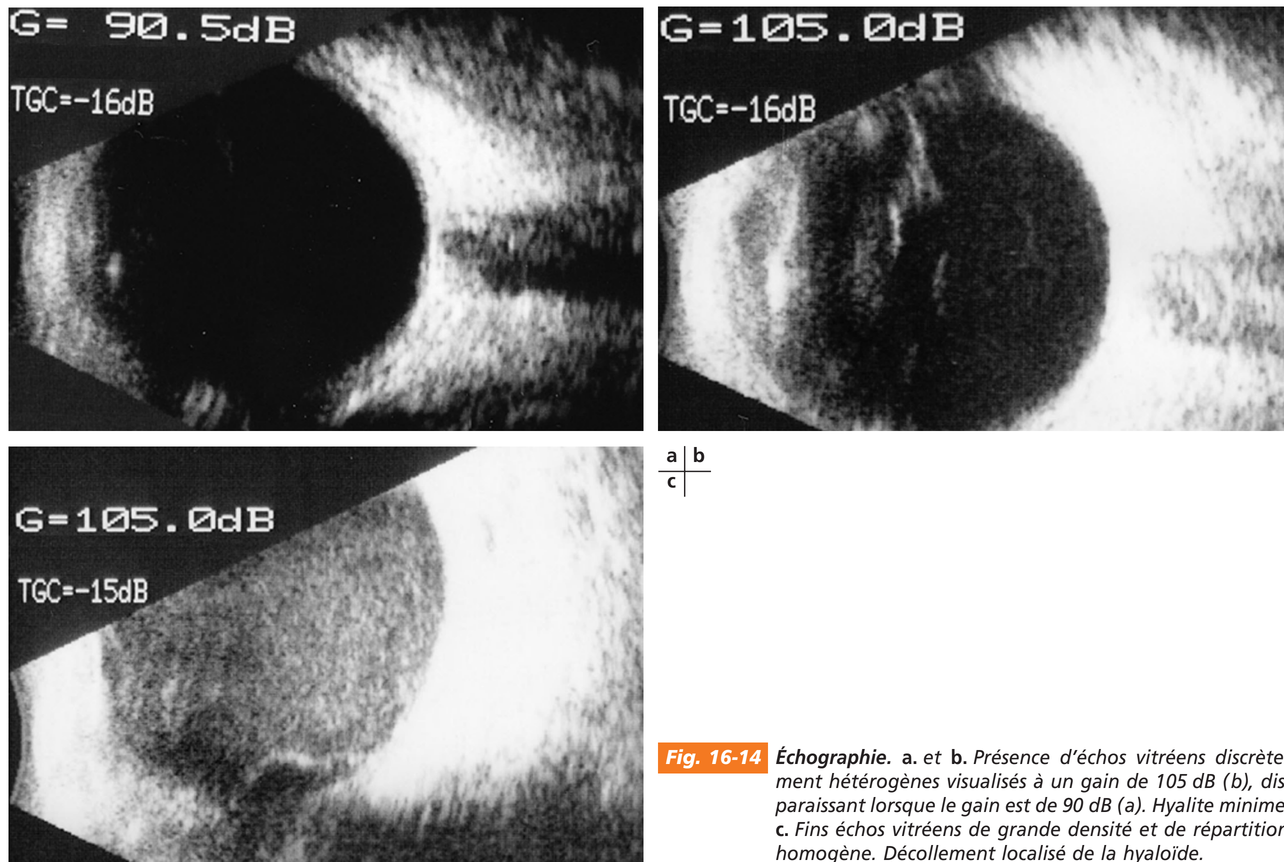


Fig. 16-14 **Échographie.** **a.** et **b.** *Présence d'échos vitréens discrètement hétérogènes visualisés à un gain de 105 dB (b), disparaissant lorsque le gain est de 90 dB (a). Hyalite minime.* **c.** *Fins échos vitréens de grande densité et de répartition homogène. Décollement localisé de la hyaloïde.*

Résidus de viscoélastique

La présence de substance viscoélastique dénaturée et séquestrée dans les embouts réutilisables des sondes d'irrigation-aspiration peut résulter d'un défaut de rinçage lors de la stérilisation. Ces résidus exercent une toxicité directe ou indirecte en servant de support au dépôt de détergents. La conservation des instruments en milieu humide entre la chirurgie et le processus de stérilisation limite ce risque [98].

Implants intraoculaires

Les cas rapportés sont le plus souvent de survenue plus retardée. Les résidus de polissage ou de liquide de conservation [99] ont été incriminés dans la survenue d'effets toxiques, en général réversibles sous traitement anti-inflammatoire à forte dose [99, 100].

Antibiotiques intracamérulaires

Toute injection intracamérulaire per-opératoire ou postopératoire immédiate d'antibiotique à visée prophylactique est susceptible de présenter des effets toxiques, dont la sévérité est fonction du type de molécule et des doses utilisées. Aux concentrations usuelles, la céfuroxime ne semble pas présenter de toxicité évidente [101].

TRAITEMENT

Traitement préventif

Le traitement préventif repose sur :

– l'éducation des personnels médicaux et paramédicaux ;

– l'utilisation d'instruments à usage unique ;

– la protocolisation de la stérilisation des instruments réutilisables avec rinçage soigneux des parties creuses à l'eau stérile et déionisée, changement des bains tous les jours pour limiter les risque de prolifération bactérienne et d'endotoxination ;

– le respect des règles d'utilisation des produits injectés dans l'œil (absence de conservateurs, concentration adaptée, dilution dans du *BSS* et non dans de l'eau stérile) ;

– la déclaration à la pharmacovigilance de tout effet indésirable suspecté ou avéré.

Traitement curatif

En cas d'inflammation postopératoire inhabituelle, la règle de précaution impose de prendre en charge le patient en suspectant une endophtalmie et de réaliser une injection intravitréenne d'antibiotique. En effet, le diagnostic de TASS est souvent réalisé *a posteriori* devant l'amélioration rapide de l'état clinique, la négativité des examens microbiologiques et l'identification de la cause après enquête.

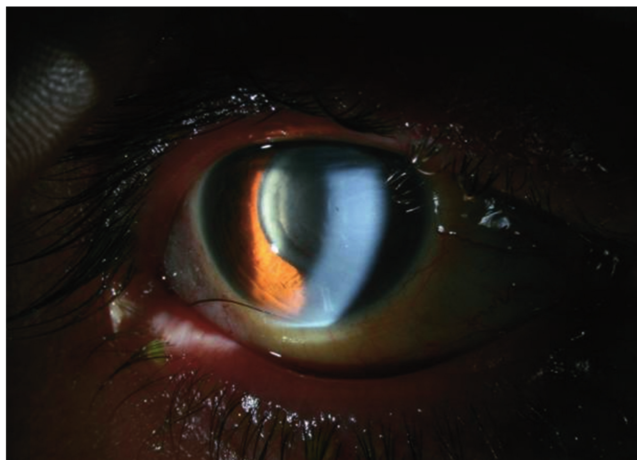
L'adjonction d'une corticothérapie locale intensive à la dose initiale d'une goutte par heure en association à la voie sous-conjonctivale permet en général d'obtenir une amélioration rapide en cas de TASS.

ÉVOLUTION

L'évolution est fonction du type et de la concentration du principe toxique introduit dans la chambre antérieure, ainsi que de la rapidité d'introduction du traitement anti-inflammatoire corticoïde :

– en cas de TASS minime, l'évolution est rapidement favorable au bout de quelques jours (fig. 16-15) ;

– en cas de TASS modéré, l'évolution est prolongée pendant plusieurs semaines à quelques mois, avec risque d'œdème cornéen résiduel et d'hypertonie intraoculaire chronique ;



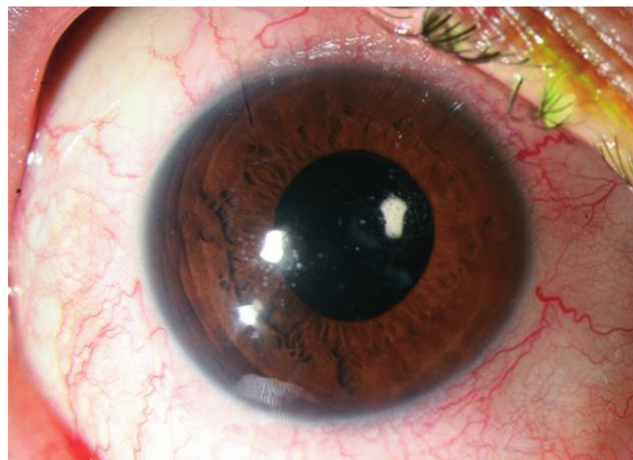


Fig. 16-15 ***Syndrome toxique post-chirurgie de la cataracte*. a.** *Endothélite et dépôts lenticulaires.* **b.** *Résolution sous traitement corticoïde local.* a | b

– en cas de TASS sévère, la chronicisation de l'inflammation peut s'accompagner, entre autres, d'œdème maculaire cystoïde, de mydriase aréactive, d'hypertonie intraoculaire réfractaire et d'œdème cornéen chronique avec opacification cornéenne irréversible.

SURVEILLANCE

La surveillance postopératoire étroite permet le dépistage précoce de cette complication dont les premiers signes peuvent apparaître très rapidement ou à distance de la chirurgie (en règle générale moins d'une semaine après).

Au décours d'un TASS, il faudra exercer une surveillance au long cours de la pression intraoculaire. Une hypertonie secondaire à la trabéculite ou à l'apparition de synéchies antérieures périphériques peut survenir à distance de la phase aiguë. La surveillance du déficit endothélial induit sera effectuée à l'aide du microscope spéculaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les principaux diagnostics différentiels du syndrome toxique du segment antérieur sont :

– l'endophtalmie postopératoire ;
– l'inflammation postopératoire (chirurgie compliquée) ;
– les résidus cristalliniens intraoculaires ;
– l'uuvéite récidivante.

INFLAMMATIONS NON INFECTIEUSES APRÈS INJECTION INTRAVITRÉENNE

Trois complications différentes d'allure inflammatoire peuvent survenir après injection intravitréenne : l'endophtalmie infectieuse, l'inflammation non infectieuse et la pseudo-endophtalmie [102].

INFLAMMATION NON INFECTIEUSE

L'inflammation non infectieuse désigne une réaction inflammatoire limitée survenant typiquement dans les premiers jours suivant l'injection. La survenue entre le premier et le troisième jour post-injection d'une baisse de vision limitée, d'une douleur de faible intensité voire absente [103], d'une rougeur peu marquée, d'une hyalite variable accompagnée de prélèvements microbiologiques négatifs et d'une amélioration spontanée en sept à quinze jours, accélérée par un traitement anti-inflammatoire local, est en faveur de cette entité (fig. 16-16). Aucun signe n'est spécifique de ce tableau qui reste un diagnostic d'élimination, suspecté *a posteriori* devant l'évolution clinique et la négativité des résultats des prélèvements microbiologiques intraoculaires. L'endophtalmie non infectieuse survient principalement après injection intravitréenne de triamcinolone. Son incidence est alors estimée entre 0,5 % et 2 % des injections [103, 104]. La physiopathologie de l'atteinte est controversée. L'hypothèse du rôle pro-inflammatoire des conservateurs présents dans la solution injectée a souvent été incriminée [105], bien que de récentes études retrouvent des taux comparables d'inflammation après utilisation de formes avec ou sans conservateurs [106].

ENDOPHTALMIE INFECTIEUSE

Il s'agit d'une endophtalmie aiguë qui survient principalement entre le troisième et le dixième jour, se manifestant par une baisse d'acuité visuelle, une douleur, une rougeur importante, un hypopion blanc jaunâtre et une hyalite d'aggravation progressive (fig. 16-17 et 16-18). Le tableau clinique peut être trompeur lorsque le principe actif injecté est un corticoïde retard de type acétate de triamcinolone, la réaction inflammatoire pouvant être limitée par l'effet de la cortisone injectée [107]. Son incidence a été drastiquement réduite par le respect des règles d'asepsie chirurgicale et par l'utilisation systématique d'un blépharostat. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un agent infectieux

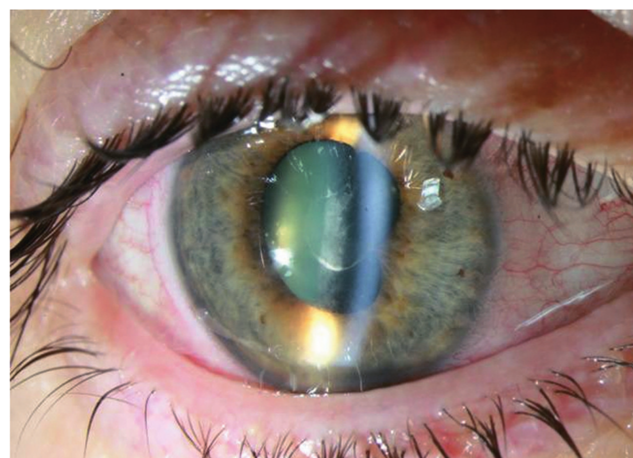


Fig. 16-16 ***Inflammation non infectieuse après injection intravitréenne de bevacizumab.***

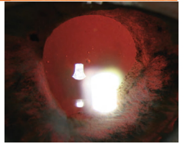




Fig. 16-17 ***Endophtalmie aiguë à* Staphylococcus epidermidis *après injection intravitréenne de ranibizumab.***



Fig. 16-18 ***Endophtalmie infectieuse après injection intravitréenne de triamcinolone.***

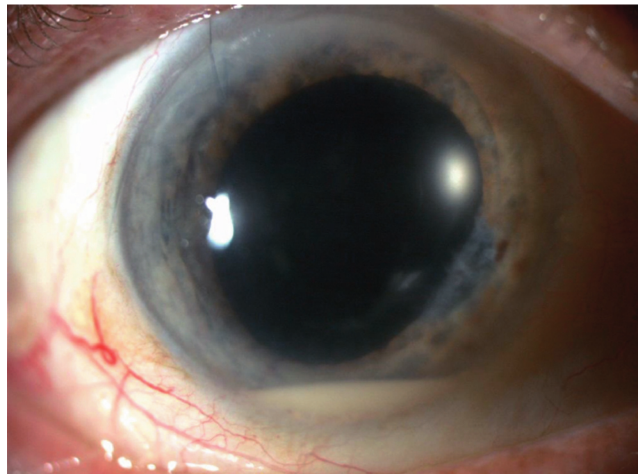


Fig. 16-19 ***Pseudo-endophtalmie après injection intravitréenne de triamcinolone avec sédimentation de cristaux dans la chambre antérieure.***
(Cliché A. Bron, CHU Dijon.)



Fig. 16-20 ***Pseudohypopion de silicone « lourd » avec synéchie irido-cristallinienne.***

lors de l'examen microbiologique. Les prélèvements effectués restent cependant négatifs dans un certain nombre de cas et l'inflammation est alors qualifiée d'« endophtalmie à culture stérile ».

PSEUDO-ENDOPHTALMIE

La pseudo-endophtalmie après injection intravitréenne concerne principalement les injections de corticoïdes retard et ne correspond pas à une inflammation mais à la migration des cristaux de cortisone en chambre antérieure : leur présence est à l'origine d'un effet tyndall constitué de particules de tailles différentes en suspension, sédimentant pour former un pseudo-hypopion blanc crayeux [102] (fig. 16-19). La migration des cristaux s'effectue à travers la zonule chez le phaque, à travers une ouverture capsulaire postérieure chez le pseudophaque ou directement à travers l'orifice pupillaire chez l'aphaque. Un pseudo-hypopion peut également s'observer en cas de passage de silicone « lourd » émulsionné en chambre antérieure (fig. 16-20) ou de cellules tumorales (cf. *infra*, III – Pseudo-uvéites tumorales, « Rétinoblastome »).

L'emploi du terme « endophtalmie stérile » après injection intravitréenne, source de confusion entre endophtalmie non infectieuse et pseudo-endophtalmie, est à éviter. Le qualificatif stérile n'ayant pas d'autre signification que la négativité des prélèvements microbiologiques, il ne peut pas être utilisé pour distinguer l'une ou l'autre des trois entités cliniques.

Inflammations non infectieuses dysimmunitaires

UVÉITES À HYPOPION

DÉFINITION

Littéralement, l'hypopion est défini par la présence d'un sédiment de pus au niveau de la partie déclive de la chambre antérieure. Par extension et dans la mesure où il est impossible de différencier cliniquement un sédiment purulent d'un sédiment inflammatoire stérile, le terme hypopion est utilisé pour désigner tout sédiment inflammatoire situé dans la chambre antérieure. Le terme pseudo-hypopion désigne quant à lui un dépôt de cellules tumorales.

La présence d'un hypopion oriente principalement vers l'existence d'une inflammation intraoculaire stérile ou infectieuse. Ce signe peut être associé dans certains cas à une néoplasie (pseudo-hypopion) et, plus rarement, à une atteinte inflammatoire ou toxique, intraoculaire ou de surface [108].

Dans cette section sont regroupées sous la dénomination « uvéites à hypopion » l'ensemble des affections non infectieuses susceptibles d'être à l'origine d'un hypopion.

PHYSIOPATHOLOGIE

La nature du dépôt est fonction de son origine étiologique :

– en cas d'atteinte inflammatoire ou infectieuse, l'hypopion sera principalement formé de protéines, de fibrine, de débris de tissus et de cellules inflammatoires dégénérées (polynucléaires neutrophiles principalement) libérés lors de la phase active de l'inflammation ;

– en cas d'atteinte microbienne, des micro-organismes vivants ou morts seront également présents ;

– en cas d'atteinte tumorale, le sédiment sera principalement constitué de cellules tumorales (pseudo-hypopion) ;

– en cas d'atteinte cornéenne superficielle, l'hypopion sera en général stérile, à l'exception des kératites fongiques profondes.

La prévalence des uvéites à hypopion est variable en fonction des séries et des critères diagnostiques retenus pour sa définition.

SIGNES CLINIQUES

L'hypopion est de diagnostic clinique et apparaît comme un niveau blanchâtre sédimenté à la partie déclive de la chambre antérieure. Sa coloration pourra varier du blanc au marron (dispersion pigmentaire irienne ou saignement associé).

On parle de macro-hypopion en cas de dépôt visible à l'œil nu et de micro-hypopion lorsque le diagnostic est biomicroscopique. L'hypopion angulaire est un micro-hypopion visible uniquement en gonioscopie.

SIGNES PARACLINIQUES

Aucun examen paraclinique n'est nécessaire au diagnostic positif d'un hypopion.

L'analyse microbiologique ou cytologique de l'hypopion aspiré lors d'une ponction de chambre antérieure peut être utile au diagnostic étiologique, en recherchant un agent infectieux par culture et PCR ou des cellules malignes.

ÉTIOLOGIE

La présence d'un hypopion peut relever de multiples causes, dont certaines peuvent avoir de lourdes conséquences sur la santé du patient. La démarche diagnostique à mettre en œuvre doit donc être systématique et exhaustive, la nature de l'hypopion pouvant être d'origine inflammatoire, toxique ou tumorale.

Une fois exclues les causes malignes et les causes infectieuses, les causes d'uvéites à hypopion pourront être en rapport avec une maladie générale ou locale ou un effet thérapeutique toxique indésirable.

Causes inflammatoires générales

Parmi les maladies générales (cf. chapitres 26 à 33), l'uvéite associée à l'HLA-B27 est la cause la plus fréquente d'uvéite à hypopion. L'uvéite à hypopion associée au groupage HLA-B27 représente 5,7 % des cas, tous types d'uvéites confondus [108]. La maladie de Behçet peut être révélée par une uvéite à hypopion dans environ 6 % des cas et un hypopion est présent dans 10 % à 35 % des cas d'uvéites en rapport avec l'affection [109, 110].

Parallèlement, un certain nombre d'infections peuvent être à l'origine d'une inflammation en perturbant la réponse immunitaire par des phénomènes auto-immuns dirigés contre l'œil. Une uvéite antérieure avec hypopion peut se manifester au cours de la syphilis secondaire ou tertiaire. Compte tenu de la variabilité des manifestations cliniques et de l'efficacité du traitement de cette infection, la sérologie syphilitique doit toujours faire partie du bilan systématique de toute uvéite. La présence d'un hypopion contrastant avec une chambre antérieure par ailleurs calme peut être observée en cas de toxocarose ; l'hypopion est alors formé de leucocytes polynucléaires éosinophiles entourés de cellules épithélioïdes, de cellules géantes, de lymphocytes et de fibroblastes [111]. Une uvéite concerne 5 % des patients après dix ans d'évolution de l'infection à *Mycobacterium leprae* et 20 % des patients après vingt-cinq ans d'évolution ; la survenue d'un hypopion est alors fréquente et l'atteinte a souvent tendance à se chroniciser [112]. Un hypopion peut être observé compliquant une uvéite antérieure ou une endophtalmie endogène en rapport avec la brucellose ; cette infection est marquée par la survenue de sévères perturbations systémiques dans les suites d'un syndrome grippal touchant les individus travaillant au contact d'animaux d'élevage. Bien que les uvéites herpétiques sévères s'accompagnent rarement d'hypopion [113], toute réaction inflammatoire sévère doit faire suspecter la possibilité d'une infection virale et l'examen du FO doit éliminer une nécrose rétinienne virale.

Causes inflammatoires locales

De nombreuses affections cornéennes infectieuses ou non sont susceptibles de s'accompagner d'un hypopion réactionnel stérile. La présence d'un hypopion satellite d'un abcès de cornée est fréquente et est exceptionnellement de nature infectieuse, hormis en cas d'envahissement septique endothélial (principalement secondaire à la présence d'une kératite bactérienne à *Nesseiria* ou à *Pseudomonas* ou de kératite fongique) [108] (fig. 16-21 et 16-22). L'hypopion stérile réactionnel est secondaire à l'afflux de leucocytes polynucléaires dans la chambre antérieure sous l'effet de l'IL-8 libérée par les cellules de l'épithélium et du stroma cornéen [108].

La constitution d'un hypopion complique parfois les brûlures caustiques graves. L'afflux de leucocytes polynucléaires est alors déclenché par la lyse du collagène stromal à l'origine d'une libération de peptides chimiotactiques (N-acétyl-Pro-Gly-Pro et N-méthyl-Pro-Gly-Pro) [114].

Dans de rares cas, un hypopion peut être observé en cas d'érosions cornéennes récidivantes sous l'effet de la libération de facteurs chimiotactiques par l'épithélium cornéen lésé [115].

L'ischémie du segment antérieur observée en cas d'hypertonie aiguë et, plus rarement, en cas de cerclage scléral peut s'accompagner d'une intense réaction inflammatoire de chambre antérieure rendant difficile l'analyse des structures intraoculaires à la recherche d'un blocage pupillaire. Le diagnostic de glaucome aigu par

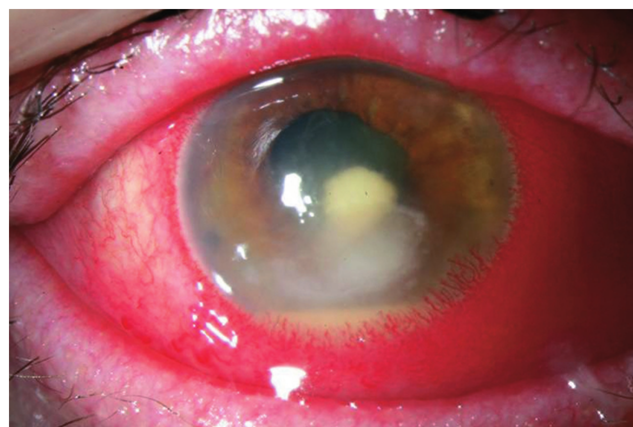
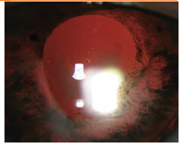


Fig. 16-21 ***Kératite bactérienne avec hypopion.***



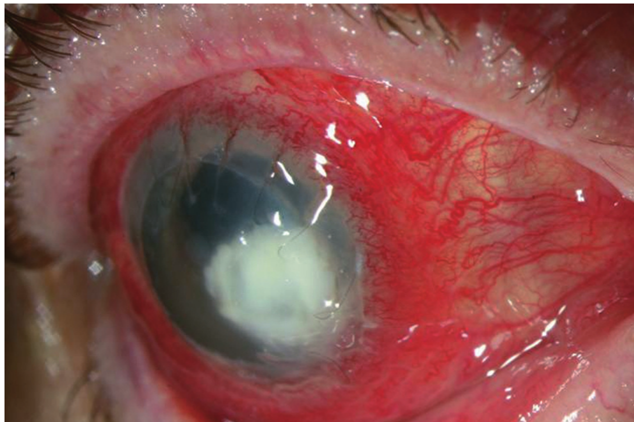


Fig. 16-22 ***Kératite bactérienne avec hypopion sur monofilament cornéen.***

fermeture de l'angle sera redressé par l'examen de l'œil adelphe, qui recherche une étroitesse de la chambre antérieure, ainsi que par l'examen en biomicroscopie ultrasonore.

L'iridotomie au laser YAG constitue une autre cause possible d'inflammation en cas de glaucome aigu par fermeture de l'angle. La réaction inflammatoire est alors en rapport avec la libération de tissus iriens nécrotiques et peut s'accompagner d'un hypopion [116].

Uvéites à hypopion médicamenteuses

Les uvéites médicamenteuses sont rares. Parmi les causes possibles (rifabutine, sulfamides, biphosphonates, antirétroviraux), seule la rifabutine, antibiotique utilisé pour traiter les mycobactéries atypiques, a été incriminée dans la survenue d'uvéites à hypopion. L'inflammation est rapidement résolutive sous corticoïdes locaux et disparaît avec l'interruption du traitement, la réintroduction de l'antibiotique s'accompagnant d'une récidive de l'inflammation.

OPHTALMIE SYMPATHIQUE

L'ophtalmie sympathique doit être évoquée chez tout patient ayant des antécédents de traumatisme oculaire et qui présente une uvéite granulomateuse au niveau de l'œil controlatéral.

III – Pseudo-uvéites tumorales

Compte tenu du caractère extrêmement polymorphe de leurs manifestations oculaires, les atteintes tumorales peuvent constituer un piège diagnostique redoutable. Le syndrome tumoral oculaire pourra être très difficile à différencier d'une uvéite ou d'une endophtalmie dans bien des cas (rétinoblastome et pseudo-hypopion, hyalite et lymphome, leucémie et infections opportunistes). Seul un examen général policier et répété dans le temps conduira dans la plupart des cas au diagnostic de l'atteinte primitive.

LYMPHOME

Les premiers symptômes des lymphomes non hodgkiniens oculo-cérébraux primitifs sont fréquemment représentés par la survenue de myodésopsies et d'une baisse d'acuité visuelle, l'atteinte fonctionnelle oculaire précédant l'atteinte cérébrale dans plus de 80 % des cas [117, 118]. L'aspect trompeur et non spécifique des signes oculaires est alors bien souvent à l'origine d'un retard à l'établissement du diagnostic étiologique. Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic tumoral est ainsi de vingt à quarante mois et plus de la moitié des patients présentent alors une atteinte cérébrale avec un pronostic vital sombre [117-120].

L'âge moyen est de soixante ans. L'œil est souvent blanc et indolore ; l'absence habituelle d'atteinte granulomateuse ou de synéchie iridolenticulaire contraste avec la présence d'une hyalite constante et d'un tyndall cellulaire de chambre antérieure sans augmentation du *flare* protéique [120] (fig. 16-23). L'examen du fond d'œil peut être rendu difficile par l'intensité de la hyalite qui prédomine fréquemment au niveau de la base du vitré, donnant un aspect de « bouée ». Lorsque la rétine est visible, le fond d'œil montre des lésions choriorétiniennes ponctuées blanchâtres au niveau du pôle postérieur et en périphérie (mieux visibles sur l'angiographie sous forme d'un aspect « léopard »), qui peuvent plus rarement confluer en larges plaques et s'associer inconstamment à un œdème maculaire ou papillaire ou à des signes de vascularité rétinienne.

Le tableau est d'évolution chronique en l'absence de traitement adapté, fréquemment corticorésistant.

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen cytologique effectué sur un prélèvement de vitré frais rapidement acheminé au laboratoire (cf. chapitre 48). Un taux élevé d'IL-10 dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré est fréquemment rapporté.

Le traitement de l'atteinte oculaire repose sur la chimiothérapie administrée par voie générale, parfois associée à des injections intravitréennes de méthotrexate. Une radiothérapie externe est associée en cas d'atteinte cérébrale. Une greffe de moelle osseuse peut être proposée en cas de rechute.

Les signes inflammatoires aspécifiques (œdème, vascularite) régressent sous traitement, l'infiltration choroïdienne laisse place à des zones d'atrophie et d'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire.

La durée médiane de survie avec traitement est de quarante mois.

Le diagnostic de lymphome oculocérébral primitif doit être évoqué systématiquement devant toute uvéite chronique apparue après l'âge de cinquante ans d'évolution chronique malgré une corticothérapie bien conduite.

RÉTINOBLASTOME

L'apparition d'un pseudo-hypopion est rapportée dans 2 % des cas sur une série de cent quatre-vingt-cinq rétinoblastomes [121]. Le niveau observé est lié au caractère friable de la tumeur en rapport avec un déficit d'adhérence intercellulaire. La constatation d'un hypopion chez l'enfant doit faire systématiquement évoquer ce diagnostic. L'analyse cytologique du liquide de ponction aspiratrice de chambre antérieure peut être utile au diagnostic.

LEUCÉMIE

Une atteinte oculaire symptomatique directe par envahissement tumoral ou indirecte par complications ischémiques ou hémorragiques est rapportée chez 16 % des patients leucémiques au cours de la maladie [122]. La survenue d'un pseudo-hypopion en est une manifestation rare. Son apparition est alors souvent le signe d'une

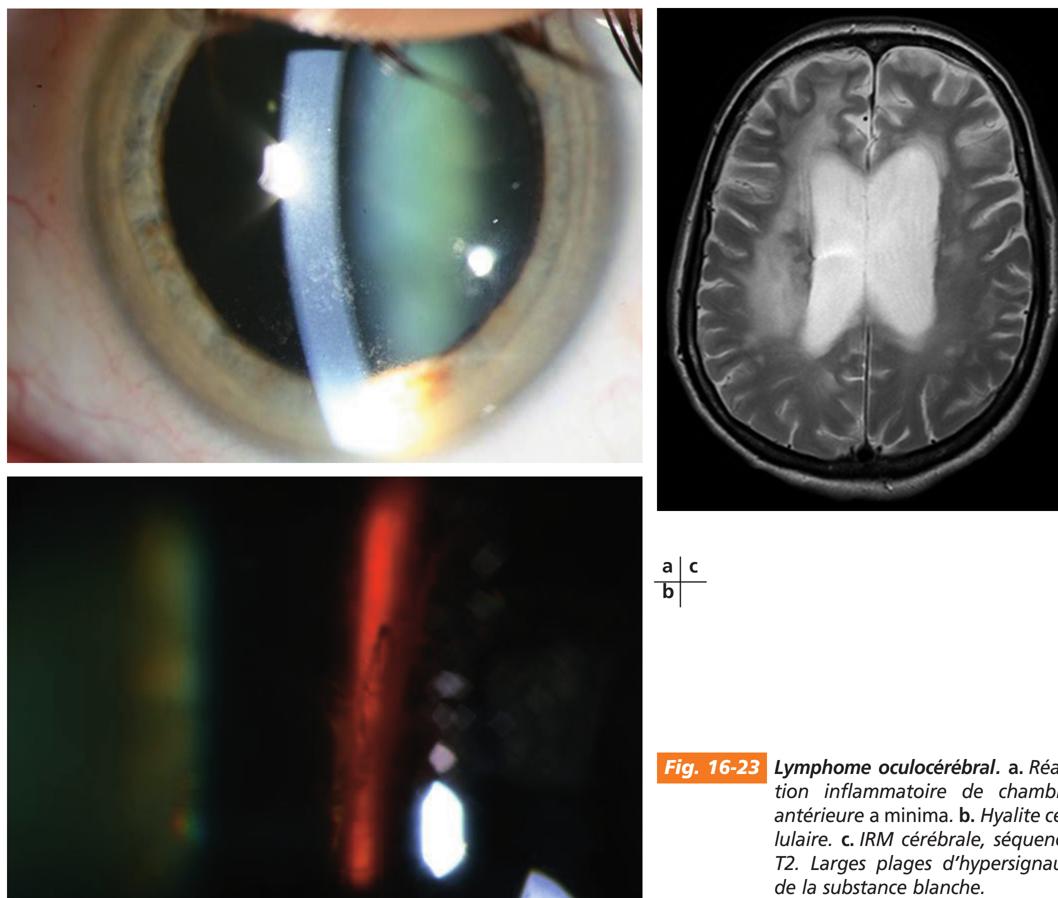


Fig. 16-23 ***Lymphome oculocérébral.*** **a.** *Réaction inflammatoire de chambre antérieure* a minima. **b.** *Hyalite cellulaire.* **c.** *IRM cérébrale, séquence T2. Larges plages d'hypersignaux de la substance blanche.*

atteinte disséminée au système nerveux central [123] et ne constitue donc pas un signe inaugural habituellement décrit. Aussi le diagnostic tumoral est-il bien souvent déjà connu et la difficulté diagnostique sera davantage liée au risque de méconnaître une atteinte infectieuse opportuniste liée à l'immunodépression.

AUTRES TUMEURS

L'apparition d'une inflammation intraoculaire est exceptionnellement associée à la présence d'un mélanome malin choroïdien (cf. chapitre 49) ou de métastases choroïdiennes.

CONCLUSION

L'endophtalmie est une pathologie grave pouvant conduire à la perte fonctionnelle voire à la perte anatomique de l'œil. L'implication d'un agent infectieux doit être systématiquement éliminée devant tout tableau inflammatoire oculaire. Dans la plupart des cas, le diagnostic est facilement évoqué selon le contexte (période postopératoire immédiate, patient immunodéprimé…). Dans certains cas plus rares, le diagnostic est beaucoup plus difficile et seule une analyse méthodique et exhaustive des facteurs de risque du patient, du tableau clinique oculaire et général ainsi que des résultats des examens paracliniques conduira au diagnostic exact de la cause de l'inflammation. Parfois, il s'agit d'une affection générale ou tumorale dont la précocité de la prise en charge peut conditionner le pronostic fonctionnel et vital du patient. Le tableau 16-IV résume les principaux éléments d'orientation caractéristiques des différentes affections à évoquer de principe devant un tableau évocateur d'endophtalmie.

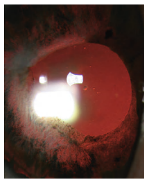


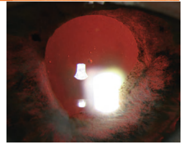
Tableau 16-IV – Principales caractéristiques des affections à évoquer pour le diagnostic différentiel des endophtalmies.

	Physiopathologie	Terrain	Mode de survenue	Clinique	Diagnostic positif	Traitement	Évolution	Diagnostic différentiel
Endophtalmie aiguë	Infectieuse (bactérienne, rarement fongique)	Postopératoire	Aigu Avant 6 semaines postopératoires (pic à J6)	Œil rouge, douloureux, baisse d'acuité visuelle, hypopion, membrane, hyalite	Prélèvements microbiologiques intraoculaires	IVT d'antibiotique ± vitrectomie	Aiguë Fonction du germe et de la rapidité de prise en charge	+
Endophtalmie aiguë de survenue retardée	Infectieuse (bactérienne)	Postopératoire (chirurgie filtrante, traumatique, suture abcédée)	Aigu À plus de 6 semaines postopératoires (plusieurs mois ou années, en général)	de type endophtalmie aiguë	Prélèvements microbiologiques intraoculaires et de surface	*cf.* endophtalmie aiguë et traitement de la porte d'entrée de surface (antibiotiques fortifiés)	Aiguë En général très rapide en l'absence de traitement	++
Endophtalmie chronique	Infectieuse (bactérienne, fongique exceptionnellement) ± inflammatoire	Postopératoire (phakoexérèse)	Chronique À plus de 6 semaines postopératoires (plusieurs semaines ou mois)	Inflammation granulomateuse torpide avec poussées aiguës Plaques blanches capsulaires	Prélèvements microbiologiques (*P. acnes*, staphylocoques à coagulase négative)	Pas de consensus Escalade progressive de l'IVT d'antibiotique vers l'explantation	Chronique avec rechute en l'absence de traitement Bon pronostic si prise en charge adaptée	+++
Endophtalmie post-traumatique	Infectieuse (bactérienne ou fongique)	Post-traumatique	Aigu	Signes cliniques masqués par l'inflammation post-traumatique	Prélèvements microbiologiques	*cf.* endophtalmie aiguë	Aiguë Fonction des atteintes traumatiques associées	++
Endophtalmie endogène	Infectieuse (bactérienne ou fongique)	Immunodéprimé Toxicomane Nosocomial	Variable Bactérien : aigu Fongique : progressif	Généraux (sepsis) Oculaires (en fonction de la nature et de la topographie de l'infection)	Prélèvements microbiologiques intraoculaires et généraux	Général (antibiothérapie intraveineuse) et oculaire (IVT d'antibiotique ± vitrectomie)	Générale : fonction du terrain et du type de sepsis Oculaire : type endophtalmie aiguë	++
Uvéite phakoantigénique	Inflammatoire	Postopératoire (phakoexérèse compliquée)	Très variable : en fonction du patient, du traitement postopératoire	Inflammation traînante, hypertonie intraoculaire	Diagnostic d'élimination	Préventif (per-opératoire) Anti-inflammatoire ± reprise chirurgicale	Chronicisation en l'absence de traitement avec hypertonie intraoculaire et œdème maculaire cystoïde	+
Inflammation d'origine mécanique liée à l'implant	Inflammatoire mécanique	Postopératoire (implant de chambre antérieure ou de sulcus)	Progressif	Inflammation traînante	Diagnostic d'élimination	Préventif (per-opératoire) Repositionnement ± explantation	Chronicisation en l'absence de traitement	++
Syndrome toxique (TASS)	Inflammatoire toxique	Postopératoire (chirurgie du segment antérieur)	Aigu en postopératoire immédiat	de type endophtalmie aiguë Œdème de cornée et hypertonie fréquents Segment postérieur normal	Diagnostic d'élimination	Préventif (per-opératoire) Anti-inflammatoire	Régressif sous traitement Risque de mydriase ou d'hypertonie intraoculaire séquellaire	++
Inflammation après injection intravitréenne	Inflammatoire	Postopératoire (injection intravitréenne)	Aiguë Non infectieuse : à J2 Infection : plutôt à J6	Type endophtalmie aiguë *a minima*	Diagnostic d'élimination	de type endophtalmie aiguë (diagnostic d'élimination)	Rapidement régressif sous anti-inflammatoire	+

Tableau 16-IV – Principales caractéristiques des affections à évoquer pour le diagnostic différentiel des endophtalmies. (suite)

	Physiopathologie	Terrain	Mode de survenue	Clinique	Diagnostic positif	Traitement	Évolution	Diagnostic différentiel
Ophtalmie sympathique	Inflammatoire	Post-traumatique ou postopératoire	Variable	Uvéoméningite	Contexte Liquide cérébrospinal	Corticoïde, immunosuppresseurs	Variable	++
Uvéite à hypopion	Inflammatoire	Tableaux variables, fonction de l'étiologie : – causes inflammatoires générales (maladies de système : HLA-B27, Behçet ; infections : syphilis, toxocarose, lèpre, brucellose, virus herpès) – causes inflammatoires locales (kératites infectieuses ou non, hypertonie aiguë) – uvéites à hypopion médicamenteuses (rifabutine)						+
Lymphome	Tumorale	Sujet de plus de 55 ans	Torpide	Hyalite corticorésistante, taches blanches	IL-10 IRM Cytologie vitréenne	Chimiothérapie ± radiothérapie	Pronostic vital réservé	+++
Rétinoblastome	Tumorale	Enfant	Strabisme Leucocorie	Pseudohypopion tumoral	Histologie Étude cytogénétique	Chimiothérapie ± radiothérapie ± énucléation	Surveillance de l'œil adelphe Pronostic vital engagé	+++

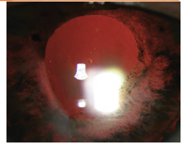
IVT, injection intravitréenne ; TASS, *Toxic Anterior Segment Syndrome*, syndrome toxique du segment antérieur.



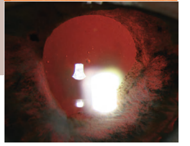
Bibliographie

[1] Peyman GA, Sanders DR. Management of endophthalmitis. *Trans Ophthalmol Soc NZ* 1977, *29* : 95-100.
[2] Cornut P-L, Chiquet Ch, Bron A *et al*. Microbiologic identification of bleb-related delayed-onset endophthalmitis caused by Moraxella species. *J Glaucoma* 2008, *17* : 541-545.
[3] Chiquet Ch, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. *J Fr Ophtalmol* 2007, *30* : 423-430.
[4] Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998, *43* : 193-224.
[5] Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 1479-1496.
[6] Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW *et al*. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 733-739.
[7] Meisler DM, Zakov ZN, Bruner WE *et al*. Endophthalmitis associated with sequestered intraocular Propionibacterium acnes. *Am J Ophthalmol* 1987, *104* : 428-429.
[8] Smith RE. Inflammation after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 788-790.
[9] Fox GM, Joondeph BC, Flynn HW Jr *et al*. Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1991, *111* : 163-173.
[10] Aaberg TM Jr, Rubsamen PE, Joondeph BC *et al*. Chronic postoperative gram-negative endophthalmitis. *Retina* 1997, *17* : 260-262.
[11] Bourcier T, Scheer S, Chaumeil Ch *et al*. Fungal and bacterial chronic endophthalmitis following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 372-373.
[12] Abrahams IW. Propionibacterium acnes endophthalmitis: an unusual manner of presentation. *J Cataract Refract Surg* 1989, *15* : 698-701.
[13] Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA *et al*. Treatment strategies for postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 2395-2401.
[14] Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1047-1051.
[15] Therese KL, Anand AR, Madhavan HN. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 1078-1082.
[16] Adan A, Casaroli-Marano RP, Gris O *et al*. Pathological findings in the lens capsules and intraocular lens in chronic pseudophakic endophthalmitis: an electron microscopy study. *Eye* 2008, *22* : 113-119.
[17] Paque JT, Peyman GA. Intravitreal clindamycin phosphate in the treatment of vitreous infection. *Ophthalmic Surg* 1974 : 34-39.
[18] Cornut P-L, Chiquet Ch. Injections intravitréennes d'antibiotiques et endophtalmies. *J Fr Ophtalmol* 2008, *31* : 815-823.
[19] Owens SL, Lam S, Tessler HH *et al*. Preliminary study of a new intraocular method in the diagnosis and treatment of Propionibacterium acnes endophthalmitis following cataract extraction. *Ophthalmic Surg* 1993, *24* : 268-272.
[20] Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC *et al*. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye* 1998, *12* : 1017-1019.
[21] Monnet D, Labetoulle M, Lautier-Frau M *et al*. Stratégie thérapeutique dans les endophtalmies chroniques survenues après chirurgie de la cataracte : à propos de 15 cas. *J Fr Ophtalmol* 2002, *25* : 599-603.
[22] Chee SP, Jap A. Endogenous endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001, *12* : 464-470.
[23] Samiy N, D'Amico DJ. Endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996, *36* : 147-162.
[24] Rao NA, Hidayat AA. Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 244-251.
[25] Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM *et al*. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol* 2003, *48* : 403-423.
[26] Okada AA, Johnson RP, Liles WC *et al*. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994, *101* : 832-838.
[27] Koul S, Philipson A, Philipson BT. Incidence of endophthalmitis in Sweden. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989, *67* : 499-503.
[28] Shrader SK, Band JD, Lauter CB *et al*. The clinical spectrum of endophthalmitis: incidence, predisposing factors, and features influencing outcome. *J Infect Dis* 1990, *162* : 115-120.
[29] Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH. Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol* 1986, *31* : 81-101.
[30] Narendran N, Balasubramaniam B, Johnson E *et al*. Five-year retrospective review of guideline-based management of fungal endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 2008, *86* : 525-532.
[31] Wong JS, Chan TK, Lee HM *et al*. Endogenous bacterial endophthalmitis: an east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1483-1491.
[32] Chen YJ, Kuo HK, Wu PC *et al*. A 10-year comparison of endogenous endophthalmitis outcomes: an east Asian experience with Klebsiella pneumoniae infection. *Retina* 2004, *24* : 383-390.
[33] Daily MJ, Dickey JB, Packo KH. Endogenous Candida endophthalmitis after intravenous anesthesia with propofol. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 1081-1084.
[34] Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Singh R *et al*. Fungal endophthalmitis: fourteen years' experience from a centre in India. *Retina* 2008, *28* : 1400-1407.
[35] Feman SS, Nichols JC, Chung SM *et al*. Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002, *100* : 67-70.
[36] Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H *et al*. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis. A retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients. *Retina* 2001, *21* : 203-209.
[37] Lohmann CP, Gabel VP, Heep M *et al*. Listeria monocytogenes-induced endogenous endophthalmitis in an otherwise healthy individual: rapid PCR-diagnosis as the basis for effective treatment. *Eur J Ophthalmol* 1999, *9* : 53-57.
[38] Menon J, Rennie IG. Endogenous Pseudomonas endophthalmitis in an immunocompetent patient: a case for early diagnosis and treatment. *Eye* 2000, *14* : 253-254.
[39] Hoefnagels KL, Pijpers PM. Histoplasma capsulatum in a human eye. *Am J Ophthalmol* 1967, *63* : 715-723.
[40] Carroll DM, Franklin RM. Vitreous biopsy in uveitis of unknown cause. *Retina* 1981, *1* : 245-251.
[41] Goldstein BG, Buettner H. Histoplasmic endophthalmitis. A clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1983, *101* : 774-777.
[42] Smith JR, Chee SP. Endogenous Aspergillus endophthalmitis occurring in a child with normal immune function. *Eye* 2000, *14* : 670-671.
[43] Valluri S, Moorthy RS, Liggett PE *et al*. Endogenous Aspergillus endophthalmitis in an immunocompetent individual. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 131-135.
[44] Myles WM, Brownstein S, Deschenes J. Clinically unsuspected bilateral Aspergillus endophthalmitis. *Can J Ophthalmol* 1997, *32* : 182-184.
[45] Gregor RJ, Chong CA, Augsburger JJ *et al*. Endogenous Nocardia asteroides subretinal abscess diagnosed by transvitreal fine-needle aspiration biopsy. *Retina* 1989, *9* : 118-121.
[46] Weishaar PD, Flynn HW Jr, Murray TG *et al*. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. Clinical features and treatment outcomes. *Ophthalmology* 1998, *105* : 57-65.
[47] Gonzales CA, Scott IU, Chaudhry NA *et al*. Endogenous endophthalmitis caused by Histoplasma capsulatum var. capsulatum: a case report and literature review. *Ophthalmology* 2000, *107* : 725-729.
[48] Chiquet Ch, Cornut P-L, Benito Y *et al*. Eubacterial PCR for bacterial detection and identification in 100 acute postcataract surgery endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 1971-1978.
[49] Binder MI, Chua J, Kaiser PK *et al*. Endogenous endophthalmitis: an 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)* 2003, *82* : 97-105.

[50] Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE *et al*. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997, *28* : 185-194.
[51] Tarai B, Gupta A, Ray P *et al*. Polymerase chain reaction for early diagnosis of post-operative fungal endophthalmitis. *Indian J Med Res* 2006, *123* : 671-678.
[52] Manku H, McCluskey P. Diagnostic vitreous biopsy in patients with uveitis: a useful investigation? *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, *33* : 604-610.
[53] Scherer WJ, Lee K. Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1997, *104* : 1593-1598.
[54] Shimbo M, Ito N, Kadonosono K. [Investigation of beta-D-glucan values in the vitreous.] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002, *106* : 579-582.
[55] Obayashi T, Yoshida M, Mori T *et al*. Plasma (13)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995, *345* : 17-20.
[56] Okhravi N, Adamson P, Mant R *et al*. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism mediated detection and speciation of Candida spp causing intraocular infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 859-866.
[57] Ferrer C, Colom F, Frases S *et al*. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. *J Clin Microbiol* 2001, *39* : 2873-2879.
[58] Anand AR, Madhavan HN, Sudha NV *et al*. Polymerase chain reaction in the diagnosis of Aspergillus endophthalmitis. *Indian J Med Res* 2001, *114* : 133-140.
[59] Bagyalakshmi R, Madhavan HN, Therese KL. Development and application of multiplex polymerase chain reaction for the etiological diagnosis of infectious endophthalmitis. *J Postgrad Med* 2006, *52* : 179-182.
[60] Hidalgo JA, Alangaden GJ, Eliott D *et al*. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of Candida albicans DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 2000, *181* : 1198-1201.
[61] Jaeger EE, Carroll NM, Choudhury S *et al*. Rapid detection and identification of Candida, Aspergillus, and Fusarium species in ocular samples using nested PCR. *J Clin Microbiol* 2000, *38* : 2902-2908.
[62] Varghese B, Rodrigues C, Deshmukh M *et al*. Broad-range bacterial and fungal DNA amplification on vitreous humor from suspected endophthalmitis patients. *Mol Diagn Ther* 2006, *10* : 319-326.
[63] Chiarini A, Palmeri A, Amato T *et al*. Detection of bacterial and yeast species with the Bactec 9120 automated system with routine use of aerobic, anaerobic, and fungal media. *J Clin Microbiol* 2008, *46* : 4029-4033.
[64] Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007, *7* : 103.
[65] Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K *et al*. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001, *97* : 1604-1610.
[66] Persat F, Topenot R, Piens MA *et al*. Evaluation of different commercial ELISA methods for the serodiagnosis of systemic candidosis. *Mycoses* 2002, *45* : 455-460.
[67] Sendid B, Jouault T, Coudriau R *et al*. Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004, *42* : 164-171.
[68] Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B *et al*. Detection of circulating Aspergillus fumigatus galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003, *41* : 2184-2186.
[69] Sendid B, Dotan N, Nseir S *et al*. Antibodies against glucan, chitin, and Saccharomyces cerevisiae mannan as new biomarkers of Candida albicans infection that complement tests based on C. albicans mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008, *15* : 1868-1877.
[70] Satger D, Pegourie P, Romanet J-P *et al*. Place de l'échographie dans la prise en charge des endophtalmies. *J Fr Ophtalmol* 2007, *30* : 1037-1048.
[71] Takebayashi H, Mizota A, Tanaka M. Relation between stage of endogenous fungal endophthalmitis and prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 816-820.
[72] Kramer M, Kramer MR, Blau H *et al*. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous Aspergillus endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 1184-1186.
[73] Kusbeci T, Avci B, Cetinkaya Z *et al*. The effects of caspofungin and voriconazole in experimental Candida endophthalmitis. *Curr Eye Res* 2007, *32* : 57-64.
[74] Gottlieb JL, McAllister IL, Guttman FA *et al*. Choroidal blastomycosis. A report of two cases. *Retina* 1995, *15* : 248-252.
[75] Coats ML, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids in the treatment of exogenous fungal endophthalmitis. *Retina* 1992, *12* : 46-51.
[76] Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998, *9* : 66-70.
[77] Voss A, Le Noble J-L, Verduyn-Lunel F-M *et al*. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997, *25* : 8-11.
[78] Bouza E, Cobo-Soriano R, Rodriguez-Creixems M *et al*. A prospective search for ocular lesions in hospitalized patients with significant bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000, *30* : 306-312.
[79] Apple DJ, Mamalis N, Steinmetz RL *et al*. Phacoanaphylactic endophthalmitis associated with extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 1528-1532.
[80] Mandelbaum S, Meisler DM. Postoperative chronic microbial endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 1993, *33* : 71-79.
[81] Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 181-182.
[82] Breebaart AC, Nuyts RM, Pels E *et al*. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1990, *108* : 1121-1125.
[83] Britton B, Hervey R, Kasten K *et al*. Intraocular irritation evaluation of benzalkonium chloride in rabbits. *Ophthalmic Surg* 1976, *7* : 46-55.
[84] Green K, Hull DS, Vaughn ED *et al*. Rabbit endothelial response to ophthalmic preservatives. *Arch Ophthalmol* 1977, *95* : 2218-2221.
[85] Kadonosono K, Ito N, Yazama F *et al*. Effect of intracameral anesthesia on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg* 1998, *24* : 1377-1381.
[86] Anderson NJ, Nath R, Anderson CJ *et al*. Comparison of preservative-free bupivacaine vs. lidocaine for intracameral anesthesia: a randomized clinical trial and in vitro analysis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 393-402.
[87] Guzey M, Satici A, Dogan Z *et al*. The effects of bupivacaine and lidocaine on the corneal endothelium when applied into the anterior chamber at the concentrations supplied commercially. *Ophthalmologica* 2002, *216* : 113-117.
[88] Kim T, Holley GP, Lee JH *et al*. The effects of intraocular lidocaine on the corneal endothelium. *Ophthalmology* 1998, *105* : 125-130.
[89] Anderson NJ, Woods WD, Kim T *et al*. Intracameral anesthesia: in vitro iris and corneal uptake and washout of 1 % lidocaine hydrochloride. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 225-232.
[90] Heuermann T, Hartmann C, Anders N. Long-term endothelial cell loss after phacoemulsification: peribulbar anesthesia versus intracameral lidocaine 1 %: prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 639-643.
[91] Parikh CH, Edelhauser HF. Ocular surgical pharmacology: corneal endothelial safety and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 178-185.
[92] Carter LM, Duncan G, Rennie GK. Effects of detergents on the ionic balance and permeability of isolated bovine cornea. *Exp Eye Res* 1973, *17* : 409-416.
[93] Parikh C, Sippy BD, Martin DF *et al*. Effects of enzymatic sterilization detergents on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 2002, *120* : 165-172.



[94] Whitby JL, Hitchins VM. Endotoxin levels in steam and reservoirs of table-top steam sterilizers. *J Refract Surg* 2002, *18* : 51-57.
[95] Duffy RE, Brown SE, Caldwell KL *et al*. An epidemic of corneal destruction caused by plasma gas sterilization. The Toxic Cell Destruction Syndrome Investigative Team. *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 1167-1176.
[96] Smith CA, Khoury JM, Shields SM *et al*. Unexpected corneal endothelial cell decompensation after intraocular surgery with instruments sterilized by plasma gas. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1561-1566 ; discussion 1567.
[97] Hellinger WC, Hasan SA, Bacalis LP *et al*. Outbreak of toxic anterior segment syndrome following cataract surgery associated with impurities in autoclave steam moisture. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, *27* : 294-298.
[98] Kim JH. Intraocular inflammation of denatured viscoelastic substance in cases of cataract extraction and lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1987, *13* : 537-542.
[99] Staropoli A, Baudouin Ch, Dutot M *et al*. Rôle de la cytotoxicité du milieu de transport d'implants : cas de lentilles intraoculaires conditionnées en injecteur. *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 773-780.
[100] Jehan FS, Mamalis N, Spencer TS *et al*. Postoperative sterile endophthalmitis (TASS) associated with the memorylens. *J Cataract Refract Surg* 2000, *26* : 1773-1777.
[101] Montan PG, Wejde G, Setterquist H *et al*. Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 982-987.
[102] Roth DB, Flynn HW Jr. Distinguishing between infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 346-347.
[103] Roth DB, Chieh J, Spirn MJ *et al*. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 1279-1282.
[104] Westfall AC, Osborn A, Kuhl D *et al*. Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 1075-1077.
[105] Maia M, Farah ME, Belfort RN *et al*. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 1122-1124.
[106] Jonisch J, Lai JC, Deramo VA *et al*. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 1051-1054.
[107] Bucher RS, Hall E, Reed DM *et al*. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide on susceptibility to experimental bacterial endophthalmitis and subsequent response to treatment. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 649-653.
[108] Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol* 2001, *46* : 1-18.
[109] Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986, *70* : 589-592.
[110] Barra C, Belfort Junior R, Abreu MT *et al*. Behcet's disease in Brazil – A review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 1991, *35* : 339-346.
[111] Zygulska-Mach H, Krukar-Baster K, Ziobrowski S. Ocular toxocariasis in children and youth. *Doc Ophthalmol* 1993, *84* : 145-154.
[112] Ffytche TJ. Iritis in leprosy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981, *101* : 325-327.
[113] Dawson CR, Togni B. Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1976, *21* : 121-135.
[114] Pfister RR, Haddox JL, Sommers CI *et al*. Identification and synthesis of chemotactic tripeptides from alkali-degraded whole cornea. A study of N-acetyl-proline-glycine-proline and N-methyl-proline-glycine-proline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 1306-1316.
[115] Grabner G, Luger TA, Smolin G *et al*. Corneal epithelial cell-derived thymocyte-activating factor (CETAF). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982, *23* : 757-763.
[116] Cohen JS, Bibler L, Tucker D. Hypopyon following laser iridotomy. *Ophthalmic Surg* 1984, *15* : 604-606.
[117] Soussain C, Merle-Beral H, Reux I *et al*. A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases. *Leuk Lymphoma* 1996, *23* : 339-345.
[118] Chan CC, Shen D, Nussenblatt RB *et al*. Detection of molecular changes in primary intraocular lymphoma by microdissection and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1998, *7* : 63-64.
[119] Chan CC, Whitcup SM, Solomon D *et al*. Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995, *120* : 671-673.
[120] Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V *et al*. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 243-250.
[121] Balmer A, Gailloud C, Munier F *et al*. [Unusual presentation of retinoblastoma.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994, *204* : 313-315.
[122] Leonardy NJ, Rupani M, Dent G *et al*. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol* 1990, *109* : 436-444.
[123] Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 651-655.



Chapitre 17

Toxoplasmose oculaire

E. Delair, A. P. Brézin

Toxoplasma gondii : généralités

Toxoplasma gondii est un protozoaire, parasite intracellulaire obligatoire, de la famille des Apicomplexes, appartenant à la classe des Sporozoaires. La première identification du parasite a été effectuée en 1908 par Nicolle et Manceaux, à l'Institut Pasteur de Tunis, dans le gondi, un rongeur nord-africain [1].

CYCLE DU PARASITE

T. gondii peut se présenter sous trois formes évolutives : tachyzoïte (forme végétative à haut niveau de métabolisme), bradyzoïte (forme à bas niveau de métabolisme, contenu à l'intérieur des kystes) et sporozoïte (dans les oocystes).

TACHYZOÏTES

Les tachyzoïtes ont un aspect incurvé en forme de croissant, mesurant de 5 µm à 10 µm de long sur 1 µm à 3 µm de large. Au pôle postérieur, un peu plus arrondi, se situe le noyau, tandis qu'au pôle antérieur, plus effilé, se situe le complexe apical, permettant au parasite de pénétrer dans la cellule hôte. Dans un premier temps, le parasite adhère à la membrane plasmique de la cellule hôte par l'intermédiaire de molécules d'adhérence. Plusieurs protéines de surface des tachyzoïtes intervenant dans ces phénomènes d'adhérence ont été mises en évidence, telles que SAG1 (*Surface Antigen 1*, ou p30) et MIC2 (*Microneme Protein 2*) [2, 3]. La pénétration dans la cellule hôte s'effectue secondairement par un mécanisme actif ATP-dépendant, faisant intervenir le cytosquelette d'actine et de myosine du parasite [4]. Les études *in vitro* sur cultures cellulaires montrent que les tachyzoïtes peuvent pénétrer dans tous les types de cellules de mammifères [5]. Les tachyzoïtes peuvent également être phagocytés par les macrophages/monocytes. À l'intérieur de la cellule, le parasite est nourri et protégé par la membrane parasitophore, au sein de laquelle il se divise par endodyogénie (forme de reproduction asexuée rapide ; fig. 17-1). Après plusieurs cycles de réplication, la cellule hôte éclate et les tachyzoïtes libérés peuvent envahir de nouvelles cellules (fig. 17-2).

En réponse à des stimuli encore mal élucidés, l'expression des gènes du parasite va se modifier, entraînant le passage à la forme bradyzoïte. Ceci constitue un mécanisme d'échappement du parasite à la réponse immunitaire de l'hôte.

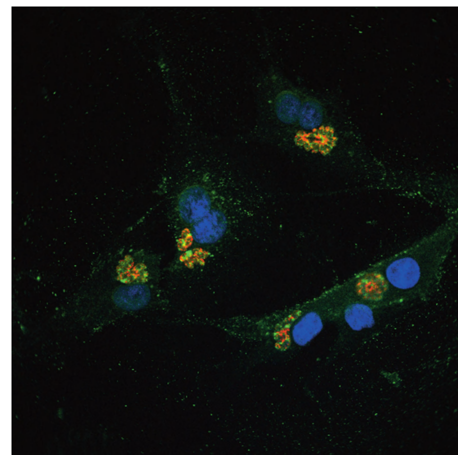


Fig. 17-1 ***Multiplication des tachyzoïtes à l'intérieur des cellules de Müller en culture (microscopie confocale).*** *Les cellules de Müller ont été infectées par des tachyzoïtes de souche RH. Des techniques d'immunomarquage ont permis de visualiser les cellules de Müller en vert, leur noyau en bleu et les toxoplasmes en rouge. Des rosettes de parasites sont observées quarante-huit heures après l'infection, les tachyzoïtes s'étant multipliés à l'intérieur des vacuoles parasitophores dans le cytoplasme des cellules.*

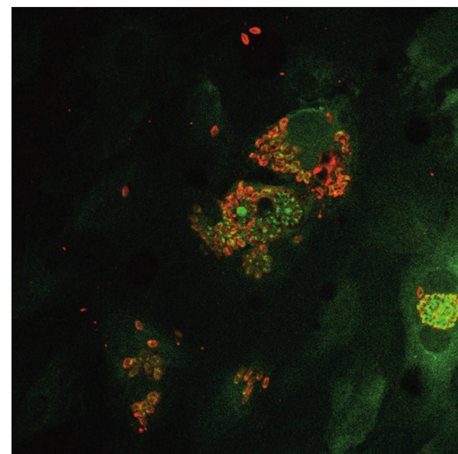


Fig. 17-2 ***La multiplication des tachyzoïtes au sein des vacuoles parasitophores entraîne l'éclatement de la cellule, avec libération des tachyzoïtes qui vont envahir de nouvelles cellules.***

BRADYZOÏTES

Les bradyzoïtes sont contenus dans des kystes de forme sphérique ou ovoïde, se développant à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte. La taille des kystes varie de 20 µm à 100 µm et leur densité au sein des différents tissus de l'organisme varie en fonction de l'âge du kyste, du type de tissu parasité, de la nature de l'hôte et de la souche parasitaire (fig. 17-3) [6]. Le nombre moyen de bradyzoïtes par kyste est estimé à plusieurs milliers [7].

Les kystes n'étant pas détruits par l'acide chlorhydrique gastrique, leur ingestion peut être contaminante. En revanche, ils sont détruits par une température supérieure à 66 °C (cuisson des viandes à cœur) ou inférieure à – 12 °C (congélation des viandes) [8].

Les kystes persistent dans les tissus de l'hôte pendant des années, voire des décennies, sans entraîner de réaction inflammatoire locale [5]. Certains antigènes de surface du parasite sont exprimés et traversent la paroi du kyste, entretenant une immunité totale et protectrice empêchant une nouvelle infestation.

Cependant, la paroi d'un kyste peut parfois se rompre, entraînant la libération des bradyzoïtes qui, selon un mécanisme encore mal connu, vont se transformer en tachyzoïtes et réactiver l'infection [9]. Chez le sujet immunocompétent, l'infection sera le plus souvent rapidement contrôlée par le système immunitaire, alors que chez le sujet immunodéprimé, une dissémination du parasite est possible.

En réponse à l'infection par *Toxoplasma gondii*, l'organisme de l'hôte met en place une réaction immunitaire essentiellement de type cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T, principalement suppresseurs $CD8^+$, et de cytokines, notamment l'interféron γ [10].

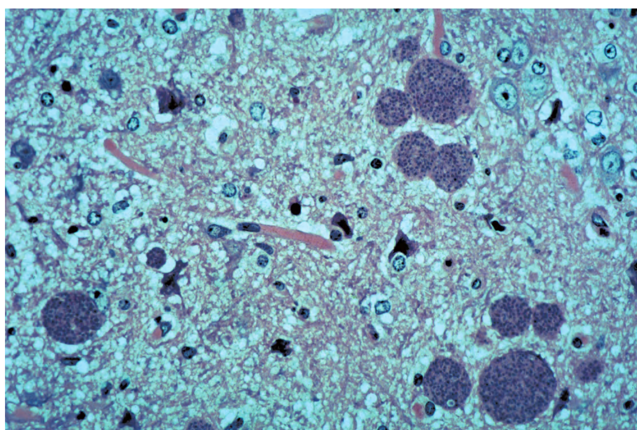


Fig. 17-3 ***Bradyzoïtes dans le parenchyme cérébral.*** *Modèle murin d'infection par injection intrapéritonéale de souche ME49.*

OOCYSTES

Les oocystes issus de la maturation sexuée sont émis dans les fèces du chat une à trois semaines après sa contamination et mesurent 10 µm sur 14 µm. Chacun est constitué de deux sporocystes, contenant quatre sporozoïtes, dont la forme est ovoïde. Dans le milieu extérieur, la sporulation dure d'un à cinq jours et les oocystes demeurent infestants au moins un an dans le sol humide. Ils ne sont pas détruits par l'acide chlorhydrique gastrique et résistent bien à la congélation domestique à – 20 °C — la congélation des fruits et légumes n'est donc pas la méthode éprouvée de prévention que l'on dit parfois.

CONTAMINATION DES HÔTES

Le cycle parasitaire comporte une reproduction sexuée, qui s'effectue chez le chat, et une reproduction asexuée, qui a lieu chez les hôtes intermédiaires (mammifères, oiseaux) (fig. 17-4). Lors du cycle sexué complet, le chat se contamine en ingérant des kystes contenus dans sa proie. Les formes végétatives pénètrent les cellules de l'intestin grêle du chat, où elles se reproduisent par un mécanisme de multiplication asexuée (schizogonie). Apparaissent ensuite les éléments sexués, mâles ou femelles (micro- ou macrogamétocytes). La fécondation (gamogonie) aboutit à la formation de l'oocyste, qui est rejeté dans le milieu extérieur dans les fèces du chat.

Lors du cycle asexué incomplet, la contamination de l'hôte intermédiaire est liée à l'ingestion de kystes contenus dans la viande mal cuite (essentiellement porc ou mouton) ou d'oocystes souillant les fruits et légumes. L'ingestion d'eau municipale contaminée a également été incriminée, ainsi que l'inhalation d'oocystes sporulés [11, 12]. Les greffes d'organes (cœur, poumons) ou de moelle osseuse peuvent également constituer un mode de contamination [13] ; en effet, des kystes quiescents au niveau du greffon peuvent être réactivés chez le receveur en raison de l'immunodépression induite par le traitement visant à prévenir le rejet de greffe.

Les formes végétatives passent dans la circulation générale et gagnent différents organes par voie lymphatique et sanguine. Au cours de cette phase de parasitémie, les tachyzoïtes peuvent traverser la barrière placentaire et contaminer le fœtus pendant la grossesse. Cette phase de parasitémie est limitée par l'action des anticorps circulants qui vont neutraliser les parasites libres [14]. En cas de primo-infection, les anticorps sont sécrétés en sept à dix jours (IgM puis, secondairement, IgG). Néanmoins, ces anticorps ne sont pas suffisants pour contrôler l'infection [15] : les macrophages activés par l'interféron γ vont détruire les tachyzoïtes — mais ils restent inefficaces sur les formes kystiques.

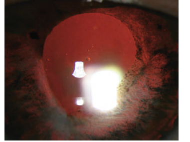
LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Liée à une infection par le protozoaire *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'inflammation du segment postérieur d'origine infectieuse. Sous sa forme kystique, le parasite peut se maintenir de manière quiescente, prolongée, dans les tissus humains. L'œil constitue le principal organe cible des manifestations symptomatiques de l'infection, dont l'origine peut être congénitale ou acquise. En France, la prévention des toxoplasmoses congénitales fait l'objet d'un programme national de prévention.

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est présumé devant la découverte d'une lésion évocatrice au fond d'œil. Les lésions de rétinochoroïdite active, blanchâtres et œdémateuses, se distinguent des lésions cicatricielles, pigmentées ou atrophiques. Les lésions actives entraînent par contiguïté une hyalite et, parfois, une uvéite antérieure d'intensité variable. En cas de doute diagnostique, la recherche d'une production locale d'anticorps antitoxoplasmiques dans l'humeur aqueuse, prélevée par ponction de chambre antérieure, peut être proposée.

Le pronostic de la toxoplasmose oculaire est fonction de la localisation des lésions : sévère en cas d'atteinte maculaire, généralement favorable en cas d'atteinte périphérique.

Le traitement de première intention est l'administration de pyriméthamine ou d'azithromycine et de sulfadiazine. Associée au traitement antiparasitaire, la corticothérapie a pour but essentiel la diminution de l'œdème périlésionnel. Devant une toxoplasmose oculaire active, les indications thérapeutiques sont fonction de la localisation des lésions. Lorsqu'une infection congénitale est détectée, un traitement pré- et postnatal systématique est prescrit. Aucune molécule kysticide n'est aujourd'hui disponible pour le traitement de la toxoplasmose, les récidives après traitement sont donc fréquentes.



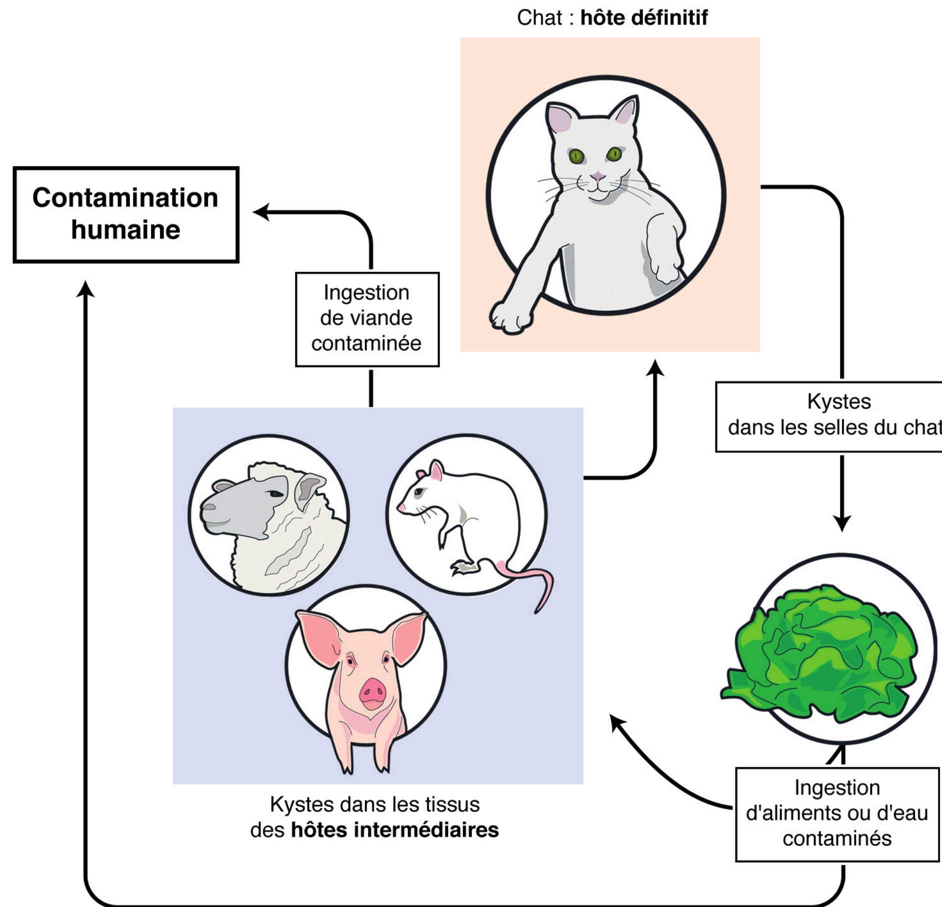


Fig. 17-4 *Cycle de* Toxoplasma gondii.

■ VIRULENCE SELON LES SOUCHES

Des virulences différentes selon les souches de *Toxoplasma gondii* ont été soupçonnées de longue date. Les techniques de biologie moléculaire ont permis une classification des souches par étude de polymorphismes de restriction (RFLP) [16].

Aujourd'hui, les souches sont classées en trois types [17]. Le type I correspond aux souches virulentes (RH, par exemple), les types II et III à des souches non virulentes (ME49, Prugniaud, CEP...). En analysant les souches impliquées dans des cas de toxoplasmose humaine (congénitale ou cérébrale), il a été démontré que 70 % des souches identifiées étaient de type II [18]. Une étude analysant douze prélèvements vitréens — pratiqués en cas de formes graves ou atypiques de toxoplasmose oculaire — a retrouvé huit souches de type I (ou apparentées au type I), une souche de type III et trois souches de type II [19].

■ ÉPIDÉMIOLOGIE

SÉROPRÉVALENCE

La fréquence de la toxoplasmose est très variable d'un pays à l'autre et même selon les régions (tableau 17-I et fig. 17-5). Les habitudes alimentaires peuvent expliquer ces prévalences différentes. Ainsi, en Europe, la séroprévalence chez les femmes enceintes varie de 11 % en Norvège à 43,8 % en France [20-22]. Dans toutes les populations étudiées, la séroprévalence augmente avec l'âge. En Angleterre, une étude chez cinq cents patients asymptomatiques infectés par le VIH retrouvait une séroprévalence globale de 27 %, variant de 9 % dans le groupe des moins de vingt ans à 67 % dans le groupe des plus de soixante ans [23].

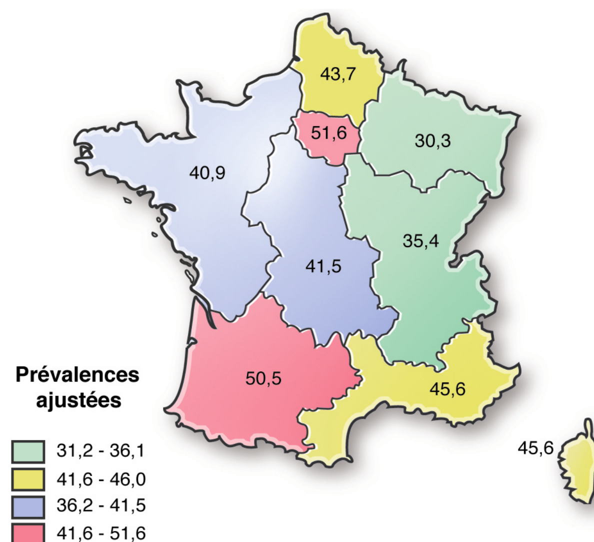


Fig. 17-5 ***Séroprévalence de la toxoplasmose en France.*** *(Données issues de l'enquête nationale périnatale DGS/Inserm/RNSP, 2003.)*

Tableau 17-I – Séroprévalence de la toxoplasmose selon les pays.

Pays	Référence	Séroprévalence
France	Berger, 2008 [20]	43,8 %
Suisse	Zuber, 1995 [22]	46 %
Autriche	Sukthana, 1999 [112]	30 %
Danemark	Lebech, 1999 [113]	28 %
Royaume-Uni	Allain, 1998 [114]	18 %
Norvège	Jenum, 1998 [21]	11 %
Australie	Walpole, 1991 [115]	35 %
États-Unis	Jones, 2001 [24]	22,5 %
Brésil	Guimaraes, 1993 [116] ; Cerqueira, 1998 [117]	25,8 % * à 77,5 % **

* Zones de faible endémie. ** Zones de forte endémie.

Aux États-Unis, l'analyse de 17 658 sujets pris au hasard dans la population retrouvait une séroprévalence de 22,5 % (intervalle de confiance de 95 % : 21,1-23,9) [24]. Le risque de contamination augmentait avec l'âge, était plus important chez les immigrés et était corrélé à un bas niveau d'éducation ou à des conditions de vie précaires.

PRÉVALENCE ET INCIDENCE DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE

La prévalence de la toxoplasmose oculaire dans la population générale est une notion encore mal évaluée.

L'analyse d'une consultation d'ophtalmologie hospitalière à Paris retrouvait en 1995 environ un cas de toxoplasmose oculaire parmi mille consultants [25]. Une étude réalisée dans la région londonienne a eu pour objectif de répertorier tous les cas de rétinochoroïdite active d'origine toxoplasmique pendant un an, à partir de neuf centres (deux centres de référence dans la prise en charge des uvéites ont été exclus). L'incidence calculée de la rétinochoroïdite toxoplasmique active était de 0,4 pour 100 000 par an (intervalle de confiance de 95 % : 0,1-0,7) pour les patients nés en Angleterre et de 57 pour 100 000 par an pour les patients nés en Afrique de l'Ouest [26]. Des enquêtes comparables en Écosse et en Irlande du Nord retrouvaient respectivement une incidence de 0,35 et 0,63 pour 100 000 par an [27]. Deux études aux États-Unis retrouvaient des cicatrices choriorétiniennes évocatrices chez 0,6 % de la population [28, 29]. Au sud du Brésil, dans une région où la séroprévalence est particulièrement élevée, des cicatrices chorio-rétiniennes évocatrices étaient retrouvées chez 18 % des sujets examinés [30].

Dans la plupart des études, la toxoplasmose est la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure chez les sujets immunocompétents, représentant de 18 % à 49 % des cas [31].

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE TOXOPLASMOSE OCULAIRE

L'étude de modèles animaux a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la toxoplasmose et d'évaluer l'efficacité de molécules antiparasitaires. Selon le choix de l'animal d'étude et de la souche de parasite, l'infection peut être rapidement létale ou permettre le maintien d'une infection chronique.

MODÈLES DE TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Des modèles murins de toxoplasmose congénitale ont été obtenus en pratiquant une injection sous-cutanée de kystes issus de souches peu virulentes chez des souris en gestation [32]. Les souriceaux sacrifiés à seize semaines présentaient des lésions oculaires à type de cataracte et de nécrose rétinienne plus ou moins étendue. L'analyse histologique retrouvait la présence de kystes au niveau des couches internes de la rétine (couche des cellules ganglionnaires, couche nucléaire interne) et du nerf optique, mais jamais au niveau de la choroïde, du vitré ou du cristallin [33].

MODÈLES PAR INJECTION DIRECTE INTRAOCULAIRE

Les différents modèles utilisant l'injection directe de tachyzoïtes ou de kystes dans l'espace suprachoroïdien ou intrarétinien produisent une rétinochoroïdite aiguë sans encéphalite. Ces modèles ont été utilisés chez des lapins et des singes [34, 35]. L'extrapolation des résultats chez l'homme est discutable, puisque l'atteinte oculaire humaine est le plus souvent due à la réactivation de kystes intrarétiniens.

MODÈLES PAR INJECTION INTRAPÉRITONÉALE

Des souris ou des hamsters ont été infectés de manière chronique par injection intrapéritonéale de kystes de souches peu virulentes (par exemple, la souche ME49) [36]. L'atteinte oculaire a pu être réactivée en quinze à trente jours chez des souris en les immunodéprimant par injection d'anticorps monoclonaux anti-CD4$^+$ et anti-CD8$^+$ [37]. En traitant ces souris avec des anticorps anti-IFNγ ou anti-TNFα, les lésions oculaires étaient beaucoup plus importantes et les parasites plus abondants (fig. 17-6). Les lésions observées dans ces

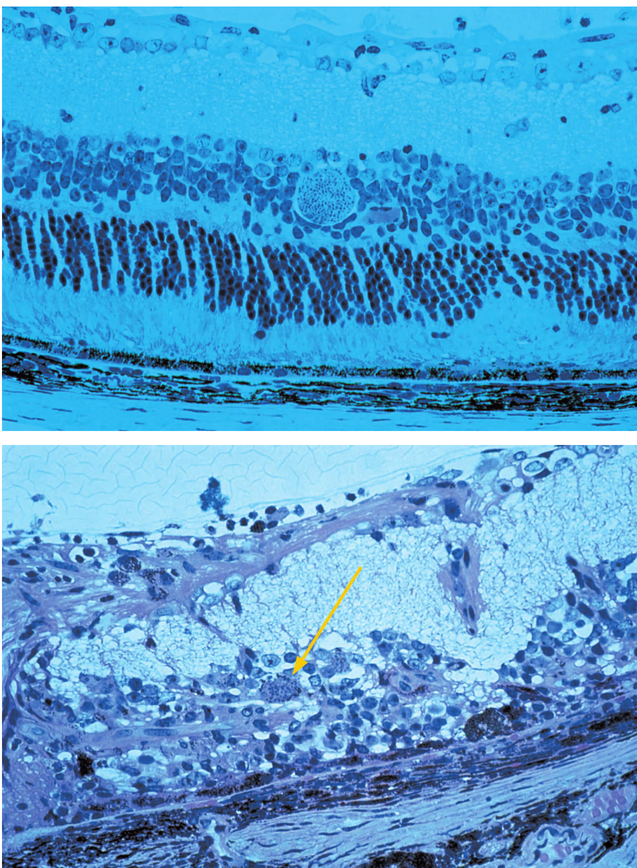
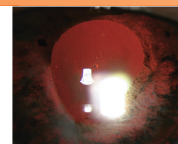


Fig. 17-6 ***Toxoplasmose expérimentale.*** *Modèle murin d'infection par injection intrapéritonéale de souche ME49.* **a.** *Latence : kyste toxoplasmique quiescent. Architecture choriorétinienne normale autour du kyste.* **b.** *Réactivation : kyste toxoplasmique rompu et inflammation rétino-choroïdienne.*



modèles expérimentaux sont très variables, allant d'une unique zone de rétinochoroïdite bien limitée, à de vastes zones de nécrose rétinienne [38]. Ces modèles confirment le rôle majeur de l'interféron γ dans le contrôle de l'infection et dans la formation des kystes, via la conversion des tachyzoïtes en bradyzoïtes.

Des phénomènes inflammatoires autoréactifs ont été soupçonnés dans la physiopathologie des rétinochoroïdites toxoplasmiques. Ces résultats confirmeraient les données obtenues chez des patients atteints de toxoplasmose oculaire pour lesquels des réponses lymphocytaires contre des autoantigènes rétiniens ont été observées [39].

Prise en charge des toxoplasmoses congénitales en France

PRIMO-INFECTION ET GROSSESSE

Le risque de transmission de *T. gondii* au fœtus est limité aux cas de primo-infection maternelle au cours d'une grossesse et correspond en France à 15,1 cas pour mille [21]. Les quelques exceptions à cette règle sont extrêmement rares, comportant seulement environ une dizaine d'observations publiées [40-45]. Certains de ces cas exceptionnels étaient associés à des terrains particuliers, notamment chez des patientes immunodéprimées par le VIH ou sous corticothérapie [46, 47]. En pratique, la constatation d'une sérologie toxoplasmique positive avant le début d'une grossesse permet de rassurer une femme quant à son risque de transmettre la maladie à son fœtus.

RISQUE DE TRANSMISSION MATERNOFŒTALE SELON LE TERME

En cas de primo-infection toxoplasmique au cours de la grossesse, le risque de transmission au fœtus croît avec le terme (tableau 17-II). Des modifications de la production locale d'interleukines pourraient avoir un rôle dans l'augmentation de la perméabilité placentaire au parasite au cours de l'évolution de la grossesse.

Tableau 17-II – Fréquence et sévérité de l'infection fœtale au cours des primo-infections toxoplasmiques maternelles, selon le stade de la grossesse (d'après Desmonts et Couvreur [118]).

	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
Transmission transplacentaire	14 %	29 %	59 %
Sévérité de l'infection fœtale	+++	++	+

SÉVÉRITÉ DES MANIFESTATIONS SELON LE TERME

Dans une étude portant sur six cent trois grossesses, le risque de toxoplasmose symptomatique chez les fœtus infectés passait de 61 % à treize semaines à 25 % à vingt-six semaines et à 9 % à trente-six semaines [48]. Les infections précoces sont responsables d'atteintes cardiaques, cérébrales (microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, retard psychomoteur) ou oculaires majeures (microphtalmie, cataracte, vastes foyers de rétinochoroïdite), tandis que les infections plus tardives se manifestent par des signes cliniques moins importants, voire inexistants, à la naissance.

PROGRAMME FRANÇAIS DE PRÉVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

SUIVI SÉROLOGIQUE

En France, un programme national de prévention des toxoplasmoses congénitales, reposant sur des textes législatifs, a été instauré depuis 1978. Ce programme impose aux femmes un dépistage sérologique obligatoire lors de l'examen prénuptial et/ou prénatal pour les femmes enceintes [49]. Toutes les femmes séronégatives au cours de ce dépistage doivent faire l'objet d'une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement, afin de diagnostiquer une séroconversion (fig. 17-7).

PRISE EN CHARGE DES SÉROCONVERSIONS MATERNELLES

En cas de séroconversion maternelle, les examens ont pour but la recherche d'une infection fœtale. Le diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale repose sur une amniocentèse pratiquée à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée et au moins quatre semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La présence du parasite dans le liquide amniotique est recherchée par PCR. Un résultat positif prouve l'infection congénitale. Une recherche de toxoplasme par inoculation à la souris est encore réalisée de manière concomitante. La sensibilité combinée des méthodes utilisées pour le diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale varie de 64 % à 95 % selon les séries [50, 51].

PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS FŒTALES

Interruption thérapeutique de grossesse

Lorsque l'infection fœtale est prouvée, la sévérité des lésions cérébrales est évaluée en recherchant des calcifications intracrâniennes et des dilatations ventriculaires à l'échographie. Devant des formes particulièrement sévères de toxoplasmose congénitale, une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée. L'interruption thérapeutique est particulièrement discutée lors d'infections toxoplasmiques en début de grossesse, associées quasiment systématiquement à des lésions oculaires et/ou cérébrales sévères [52, 53].

Traitement prénatal

La prise en charge habituelle d'une séroconversion en début de grossesse débute par la mise en route immédiate d'un traitement par spiramycine 3 g par jour. En cas d'infection fœtale confirmée, la spiramycine est remplacée par l'association pyriméthamine 50 mg par jour et sulfadiazine 3 g par jour, jusqu'à l'accouchement (avec supplémentation en acide folinique). Lorsque la séroconversion survient tardivement (après vingt-huit à trente-deux semaines d'aménorrhée), l'association pyriméthamine-sulfadiazine peut être prescrite d'emblée.

PRISE EN CHARGE DES ENFANTS INFECTÉS

À la naissance, une sérologie toxoplasmique (comportant la recherche d'IgM antitoxoplasmiques) est effectuée à partir du sang du

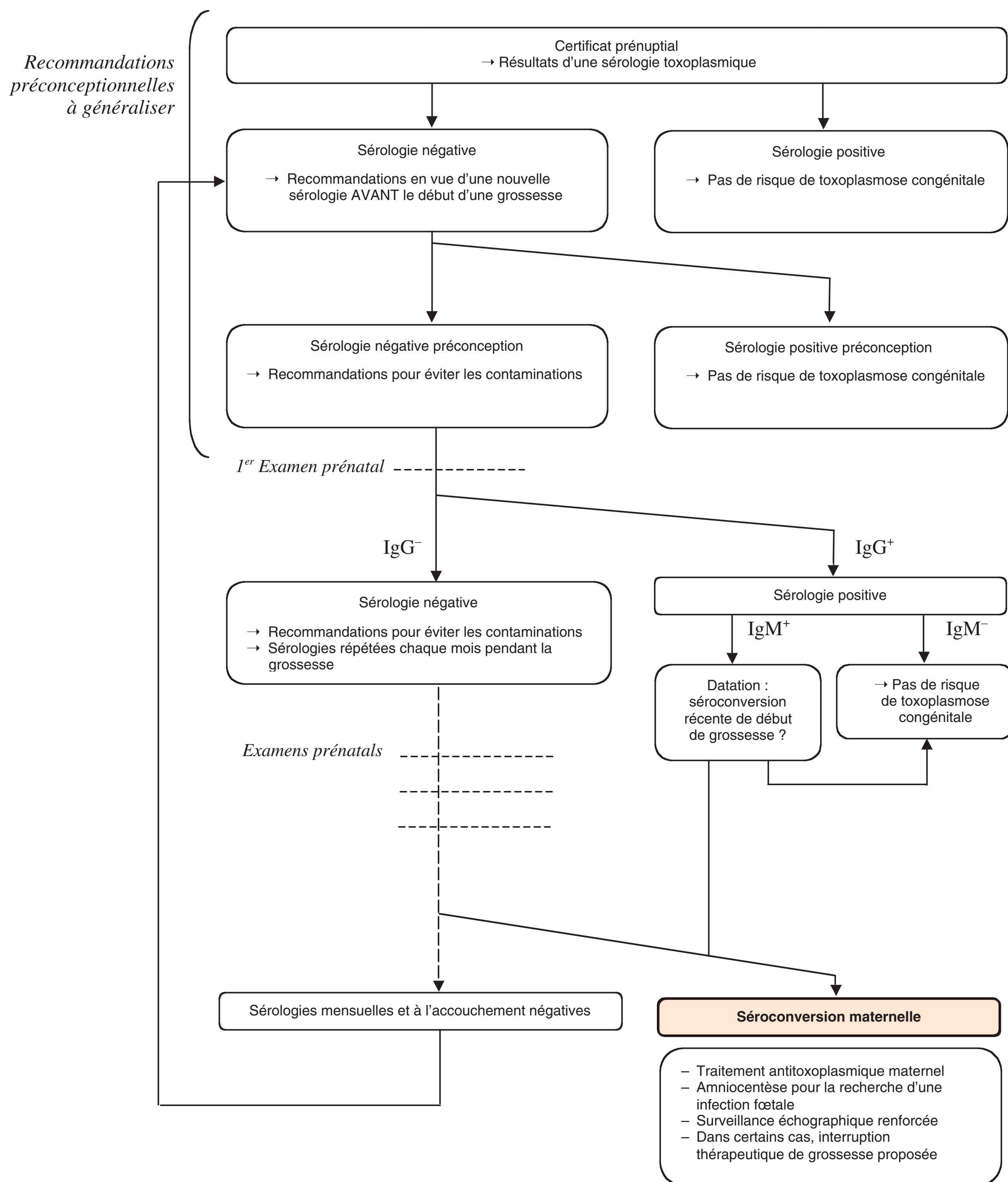


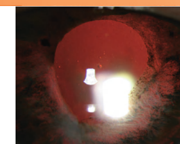
Fig. 17-7 ***Programme français pour la prévention des toxoplasmoses congénitales.***

cordon et des fragments placentaires sont inoculés à la souris. Une échographie transfontanellaire est réalisée, à la recherche de calcifications cérébrales et de dilatations ventriculaires.

Le schéma thérapeutique habituel repose sur la sulfadiazine 100 mg/kg par jour pendant un an. Ce traitement est associé à la pyriméthamine 1 mg/kg par jour pendant deux à six mois, selon la sévérité de l'infection, puis à 0,5 mg/kg par jour jusqu'à l'âge d'un an. Une supplémentation en folates est systématique.

MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES DES TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES

La fréquence et la sévérité des atteintes ophtalmiques compliquant des toxoplasmoses congénitales varient considérablement d'une étude à l'autre, selon le mode de recrutement des patients et selon



les modalités thérapeutiques pré- et postnatales éventuellement utilisées (tableau 17-III).

TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES NON TRAITÉES

Une étude prospective, comportant dix-huit enfants atteints de toxoplasmose congénitale n'ayant reçu aucun traitement, retrouvait des lésions choriorétiniennes chez tous les enfants suivis depuis la naissance, après un recul moyen de onze ans [54]. Dans ce groupe, les lésions maculaires étaient présentes dans 76 % des cas (dont 23 % bilatérales). En présence de cicatrices maculaires bilatérales, une acuité visuelle supérieure à 5/10 était conservée sur l'un des yeux atteints dans environ la moitié des cas. Dans ces formes « historiques », non traitées, sévères, le pronostic visuel peut être également lié au développement d'une cataracte, à un décollement de rétine, à une phtise du globe ou à une atrophie optique. La même équipe a évalué, au cours d'une étude prospective longitudinale réalisée sur vingt-cinq enfants, le taux d'apparition d'une nouvelle lésion choriorétinienne à 72 % après un suivi moyen de 5,7 ans [55]. La nouvelle lésion était centrale dans 52 % des cas. Une autre étude d'enfants non traités montrait le doublement de l'incidence des rétinochoroïdites entre la naissance et l'âge de vingt ans [56].

TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES TRAITÉES EN POSTNATAL

Aux États-Unis, dans une cohorte d'enfants pour laquelle la détection de la toxoplasmose congénitale avait été néonatale, traités dès la naissance par l'association pyriméthamine-sulfadiazine, 74 % présentaient des lésions choriorétiniennes. La localisation était maculaire dans 54 % des cas, mais une baisse d'acuité visuelle bilatérale n'était retrouvée que chez 29 % des enfants. Des études françaises retrouvaient des lésions choriorétiniennes dans 28 % à 44 % des cas traités de manière postnatale uniquement [57-59].

TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES TRAITÉES DE MANIÈRE PRÉ- ET POSTNATALE

La fréquence et la sévérité des manifestations ophtalmiques rapportées dans la littérature (tableau 17-III) sont variables et peuvent être imputées à des différences dans les modalités thérapeutiques utilisées. Dans certains cas, les traitements anténatals étaient encore limités à la spiramycine ; dans d'autres séries, l'association pyriméthamine-sulfadiazine était utilisée. Globalement, les pourcentages de lésions choriorétiniennes ou d'atteinte fonctionnelle sévère varient de 9 % à 31 % [50, 59, 60]. Les études rapportant les plus faibles pourcentages de lésions choriorétiniennes sont celles pour lesquelles le traitement *in utero* et celui pendant la première année de vie ont comporté l'association pyriméthamine-sulfadiazine [61].

RECOMMANDATIONS DE SUIVI OPHTALMOLOGIQUE

L'examen ophtalmologique doit être réalisé dans la période postnatale immédiate, puis avec une périodicité régulière. Nous examinons ces enfants à trois, six, douze, dix-huit et vingt-quatre mois,

Tableau 17-III – Influence du traitement pré- et postnatal sur la gravité des lésions oculaires de la toxoplasmose congénitale.

Référence	Traitement prénatal (mère)	Suivi postnatal (enfant)	Enfants infectés	Lésions choriorétiniennes	Lésions maculaires	Baisse d'acuité visuelle sévère ou cécité	Durée du suivi
			n	*n* (%)	*n* (% ; % bilatérales)	*n* (% ; % bilatérale)	Total (moyenne ; extrêmes)
Mets, 1996 [54]	Aucun	Aucun	18	18 (100)	13 (76 ; 23)	9 (50 ; 28)	160 ans (11 ; 3-24)
	Aucun	P/S (1)	76	56 (74)	39 (54 ; 41)	17 (22 ; 29)	189 ans (5 ; 3-10)
Couvreur, 1985 [57]	Aucun	P/S/Spi (2)	172	49 (28)	9 (74 ; 0) #	NP	(2-11 ans)
Guerina, 1994 [58]	Aucun	P/S ***	39	12 (30)	8 (20)	NP	115 ans (3 ; 1-6)
Villena, 1998 [59]	Aucun	P/S *	44	14 (44)	5 (11 ; 2)	NP	NP
	Aucun	P/S **	18	2 (11)	NP	NP	NP
	P/S *	P/S **	11	1 (9)	0	NP	NP
Peyron, 1996 [60]	P/S/Spi (3) ou Spi seule	P/S (4)	121	37 (31)	NP	10 (8,3 ; 0)	(12 ans ; 5-22)
Dunn, 1999 [48]	P/S/Spi (3) ou Spi seule	P/S (5)	153	33 (21,5)	NP	8 (5,2 ; 0)	NP
Daffos, 1988 [61]	P/S/Spi (6)	P/S/Spi (2)	15	2 (13)	0	NP	(11 mois ; 3-30)
Hohlfeld, 1989 [50]	P/S/Spi (3) ou Spi seule (9 cas)	P/S/Spi (2) ou Spi seule (7 cas)	54	9 (17)	1 (1,8)	0	(19 mois ; 1-48)

(1) Groupe A : pyriméthamine 1 mg/kg par jour pendant 2 mois puis 1 mg/kg tous les deux jours pendant 10 mois + sulfadiazine 100 mg/kg par jour pendant 1 an.
Groupe B : pyriméthamine 1 mg/kg par jour pendant 6 mois puis 1 mg/kg tous les deux jours pendant 6 mois + sulfadiazine 100 mg/kg par jour pendant 1 an.
(2) Cures alternées : pyriméthamine 0,5 à 1 mg/kg tous les deux jours + sulfadiazine 50 à 100 mg/kg par jour pendant 21 jours, puis spiramycine 50 à 100 mg/kg par jour pendant 4 semaines (1 à 5 cures pendant la première année de vie).
(3) Cures alternées : pyriméthamine 50 mg par jour + sulfadoxine (ou sulfadiazine) 3 g par jour pendant 21 jours, puis spiramycine 9 millions d'unités par jour pendant 21 jours, jusqu'à l'accouchement.
(4) Pyriméthamine 6 mg/5 kg tous les dix jours + sulfadoxine 125 mg/5 kg tous les dix jours pendant 1 an.
(5) Pyriméthamine 3 mg/kg tous les trois jours + sulfadiazine 75 mg/kg par jour pendant 21 jours, puis spiramycine 9 millions d'unités par jour pendant 5 semaines, puis (4).
(6) Spiramycine 3 g par jour jusqu'à confirmation de l'infection fœtale, puis : groupe A (6 cas), pyriméthamine 25 mg tous les dix jours + sulfadoxine 500 mg tous les dix jours + spiramycine 3 g par jour jusqu'à l'accouchement ; ou : groupe B (9 cas), cures alternées (3).
* Pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les quinze jours + sulfadoxine 25 mg/kg tous les quinze jours pendant 12 mois (ou jusqu'à l'accouchement en cas de traitement maternel).
** Pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les quinze jours + sulfadoxine 25 mg/kg tous les quinze jours pendant 24 mois.
*** Pyriméthamine 1 mg/kg par jour + sulfadiazine 100 mg/kg par jour pendant 12 mois.
Seules les nouvelles lésions apparues au cours du suivi sont prises en compte (soit 14 cas).
Spi, spiramycine ; P/S, pyriméthamine-sulfadiazine ; NP, non précisé.

puis tous les ans jusqu'à l'âge de sept ans. Au cours de ces examens, des explications sont régulièrement données aux enfants et aux parents concernant les signes fonctionnels éventuels qui devraient les alerter en cas de poussée.

Les examens initiaux doivent impérativement être réalisés à l'ophtalmoscope indirect et les lésions reportées sur un schéma précis.

Toxoplasmoses d'origine acquise

Rôle des infections acquises parmi les cas de toxoplasmose oculaire

Classiquement, la plupart des toxoplasmoses oculaires étaient considérées comme résultant d'une infection congénitale. Cependant, le rôle des infections d'origine acquise a été démontré dans de nombreux cas de toxoplasmose oculaire (tableau 17-IV) [62]. En particulier, ces infections acquises ont été prouvées par l'observation de toxoplasmoses oculaires chez plusieurs membres d'une même fratrie [63]. Dans certaines régions, la prévalence élevée de cas de toxoplasmose oculaire a été liée à des infections d'origine acquise. Ainsi, dans une région du sud du Brésil, des lésions oculaires évocatrices de toxoplasmose étaient retrouvées chez 17,7 % de la population étudiée [64]. Au cours d'une épidémie de toxoplasmose acquise au Canada liée à la contamination d'un réseau de distribution d'eau, parmi cent sujets infectés, vingt ont présenté une atteinte oculaire [65].

Tableau 17-IV – Principales données de la littérature concernant la toxoplasmose oculaire d'origine acquise.

Silveira, 1988 [63]	Sud du Brésil	Présence de plusieurs cas de toxoplasmose parmi les membres de fratries
Glasner, 1992 [30]	Sud du Brésil	Prévalence inhabituellement élevée de la toxoplasmose oculaire Étude épidémiologique Fréquence des rétinochoroïdites en augmentation avec l'âge : de 1 à 8 ans, 0,9 % ; après 13 ans, 21,3 %
Ronday, 1995 [70]	Hollande	8 patients âgés de 42 à 75 ans avec des infections récentes, IgM+
Couvreur, 1996 [73]	France	49 patients (toxoplasmose maternelle exclue) Soit infection récente Soit toxoplasmose parmi plusieurs membres d'une fratrie
Burnett, 1998 [65]	Canada	20 patients Épidémie de toxoplasmose
Delair, 2008 [68]	France	100 patients Toxoplasmose maternelle exclue et/ou IgM+

Dans la plupart des cas, la primo-infection toxoplasmique est asymptomatique ou n'entraîne qu'un banal syndrome pseudogrippal associé à des adénopathies. L'examen sérologique met en évidence la présence d'IgM ou une augmentation significative du titre des IgG à trois semaines d'intervalle [66]. Au cours des toxoplasmoses d'origine acquise, les manifestations oculaires peuvent être concomitantes de l'infection ou différées, parfois des années ou des décennies après la primo-infection. Dans une série de soixante-deux cas de toxoplasmose oculaire présumée, l'origine de l'infection était acquise dans 35,5 % des cas, congénitale dans 8 % et inconnue dans 56,5 % [67]. Dans une étude rétrospective portant sur quatre cent vingt-cinq cas de toxoplasmose oculaire, nous avons pu démontrer, en nous fondant sur les données du programme de prévention de la toxoplasmose congénitale, que l'infection était d'origine acquise dans 23,5 % des cas, congénitale dans 14,6 % et restait indéterminée dans 61,9 % [68]. À partir de l'étude statistique d'épidémies de toxoplasmose acquise et des taux de prévalence des toxoplasmoses congénitales, pour certains auteurs, jusqu'à deux tiers des cas de toxoplasmose oculaire seraient d'origine acquise [69].

Présentation clinique des toxoplasmoses oculaires d'origine acquise

Dans trois grandes séries de toxoplasmoses oculaires actives d'origine acquise, l'âge des patients allait de douze à quatre-vingt-trois ans, avec une moyenne de 56,3 ans [65, 70, 71]. L'absence de cicatrice choriorétinienne pigmentée, à proximité ou à distance du foyer actif, serait évocatrice de l'origine acquise de l'infection. Que l'infection soit d'origine acquise ou congénitale, aucune différence de taux de récidive des poussées de toxoplasmose oculaire n'a été rapportée. Au cours des infections acquises, les récidives pourraient plus fréquemment être à distance des anciens foyers, alors que ceux-ci sont habituellement satellites des lésions pigmentées au cours des toxoplasmoses congénitales. La taille des foyers serait en moyenne plus grande, supérieure à trois ou quatre diamètres papillaires, au cours des infections acquises. Les lésions choriorétiniennes sont plus fréquemment bilatérales en cas de toxoplasmose congénitale qu'en cas de toxoplasmose acquise [68]. Enfin, certaines uvéites intermédiaires ont été rapportées à des toxoplasmoses acquises. Dans ces cas, des foyers situés au voisinage de l'ora serrata pouvaient être non vus lors des examens initiaux [72].

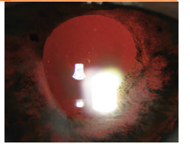
Toxoplasmose oculaire : diagnostic et traitement

Présentation des formes typiques

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est présumé devant la présence d'une lésion évocatrice du fond d'œil.

Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels sont fonction de la localisation du foyer. La baisse d'acuité visuelle peut être majeure en cas de lésion fovéolaire, ou absente au cours de certaines lésions périphériques. Dans ces cas, les myodésopsies, liées à la hyalite, sont habituellement les premiers signes d'appel. La perception d'un scotome est également susceptible de constituer un motif de consultation. Au décours des poussées d'inflammation active, la perception persistante de corps flottants est fréquente, selon les opacités vitréennes résiduelles. La distinction entre des signes fonctionnels séquellaires et des myodésopsies en rapport avec une poussée de toxoplasmose oculaire active est parfois difficile, constituant un motif de consultation fréquent chez les patients sensibilisés au risque de récidive de la maladie.



UVÉITE ANTÉRIEURE

L'inflammation du segment antérieur, par contiguïté à partir de l'uvéite postérieure, est variable. Cette inflammation peut être entièrement absente ou entraîner une uvéite antérieure majeure, paraissant au premier plan des signes de la maladie. La présentation de l'uvéite antérieure est fréquemment granulomateuse, avec des précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton ». Une hypertonie oculaire, secondaire à une uvéite antérieure intense, est parfois observée. En cas de retard dans la prise en charge thérapeutique, des synéchies iridocristalliniennes peuvent se constituer.

HYALITE

L'intensité de la hyalite doit être cotée selon une échelle standardisée [74]. L'inflammation vitréenne prédomine en regard du foyer actif de rétinochoroïdite. La hyalite est occasionnellement absente, notamment en cas de foyer profond de toxoplasmose oculaire. En cas de hyalite intense, prolongée, une membrane épirétinienne peut se constituer, avec des brides s'insérant sur le foyer ou sa périphérie.

EXAMEN DU FOND D'ŒIL

Dans le cas le plus typique, un foyer de rétinochoroïdite se présente sous forme d'une lésion blanchâtre, profonde, à bords flous, fréquemment satellite d'une lésion ancienne pigmentée et/ou atrophique (fig. 17-8). Lorsque des vaisseaux rétiniens sont situés à proximité de la lésion, une vascularite par contiguïté est la règle (fig. 17-9) ; les périphlébites sont plus fréquentes que les artérites. Des hémorragies rétiniennes sont parfois également observées au voisinage du foyer. Dans certaines formes très inflammatoires, des vascularites peuvent également être observées à distance du foyer actif.

L'évolution spontanée ou sous traitement se fait vers la cicatrisation, progressant vers le centre de la lésion, pour aboutir à une lésion pigmentée et/ou atrophique (fig. 17-10). En moyenne, le délai de cicatrisation d'un foyer actif est d'environ trois à quatre semaines par diamètre papillaire.

ANGIOGRAPHIE

La présence de clichés angiographiques permet de disposer d'images de référence pour le suivi du fond d'œil, notamment pour apprécier l'évolution lors d'une suspicion de récidive. Non systématiquement nécessaire en cas de lésion périphérique, l'angiographie est indiquée pour les lésions du pôle postérieur. L'aspect angiographique permet d'apporter quelques éléments supplémentaires de confirmation diagnostique dans les cas atypiques. Les lésions

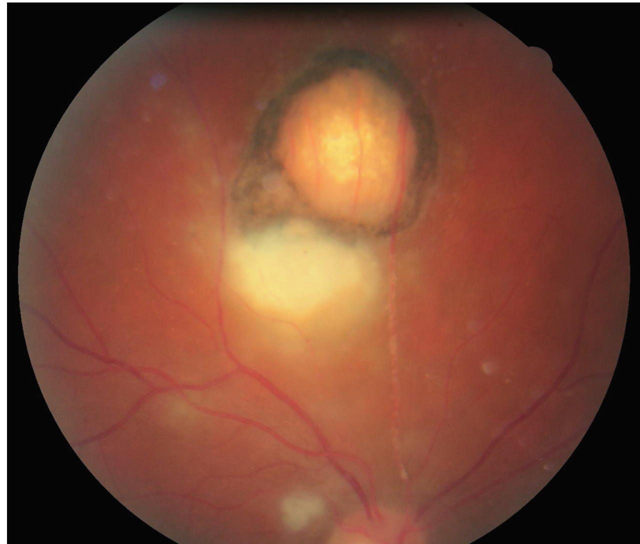


Fig. 17-9 ***Foyer actif de toxoplasmose oculaire avec vascularite par contiguïté.***



Fig. 17-8 ***Forme typique de toxoplasmose oculaire au fond d'œil.*** *Foyer actif blanchâtre, satellite d'une lésion pigmentée.*



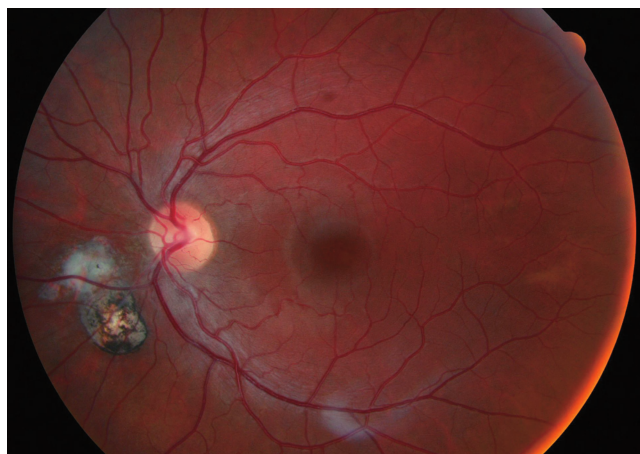


Fig. 17-10 ***Évolution d'un foyer de toxoplasmose oculaire.*** **a.** *Aspect initial.* **b.** *Aspect cicatriciel.*

actives sont caractérisées par un effet « masque » au temps précoce. Celui-ci est suivi par une hyperfluorescence, débutant à la périphérie du foyer et progressant de manière centripète au cours de la séquence angiographique (fig. 17-11). Les vascularites par contiguïté sont visibles sous forme d'une hyperfluorescence des parois vasculaires, augmentant aux temps tardifs. Les lésions cicatricielles pigmentées entraînent un effet « masque » persistant. Un liseré hyperfluorescent autour des lésions est régulièrement observé. Une papillite associée est fréquente, révélée sous forme d'une diffusion précoce du colorant suivie d'une augmentation et d'une persistance tardive de l'hyperfluorescence. Un œdème maculaire cystoïde, même à distance du foyer de toxoplasmose active, peut aussi compliquer une inflammation sévère.



Fig. 17-11 ***Aspect d'une toxoplasmose oculaire compliquée d'occlusion artérielle en angiographie à la fluorescéine.*** ***a.*** *Cliché couleur.* ***b.*** *Temps précoce.* ***c.*** *Temps tardif.*

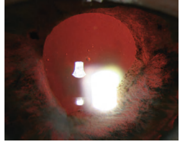
TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'OCT permet d'observer une coupe *in vivo* des lésions de toxoplasmose oculaire. Les foyers cicatriciels sont caractérisés par une atrophie rétinienne au site des lésions (fig. 17-12). L'OCT est également utile pour détecter et pour quantifier un décollement séreux rétinien compliquant une toxoplasmose oculaire active (fig. 17-13) ou une néovascularisation.





Fig. 17-12 ***Aspect en OCT de foyers cicatriciels de toxoplasmose oculaire.*** ***a.*** *Image de la coupe en OCT.* ***b.*** *Cliché couleur du fond d'œil.* ***c.*** *Coupe OCT : amincissement rétinien au site de la cicatrice toxoplasmique.*



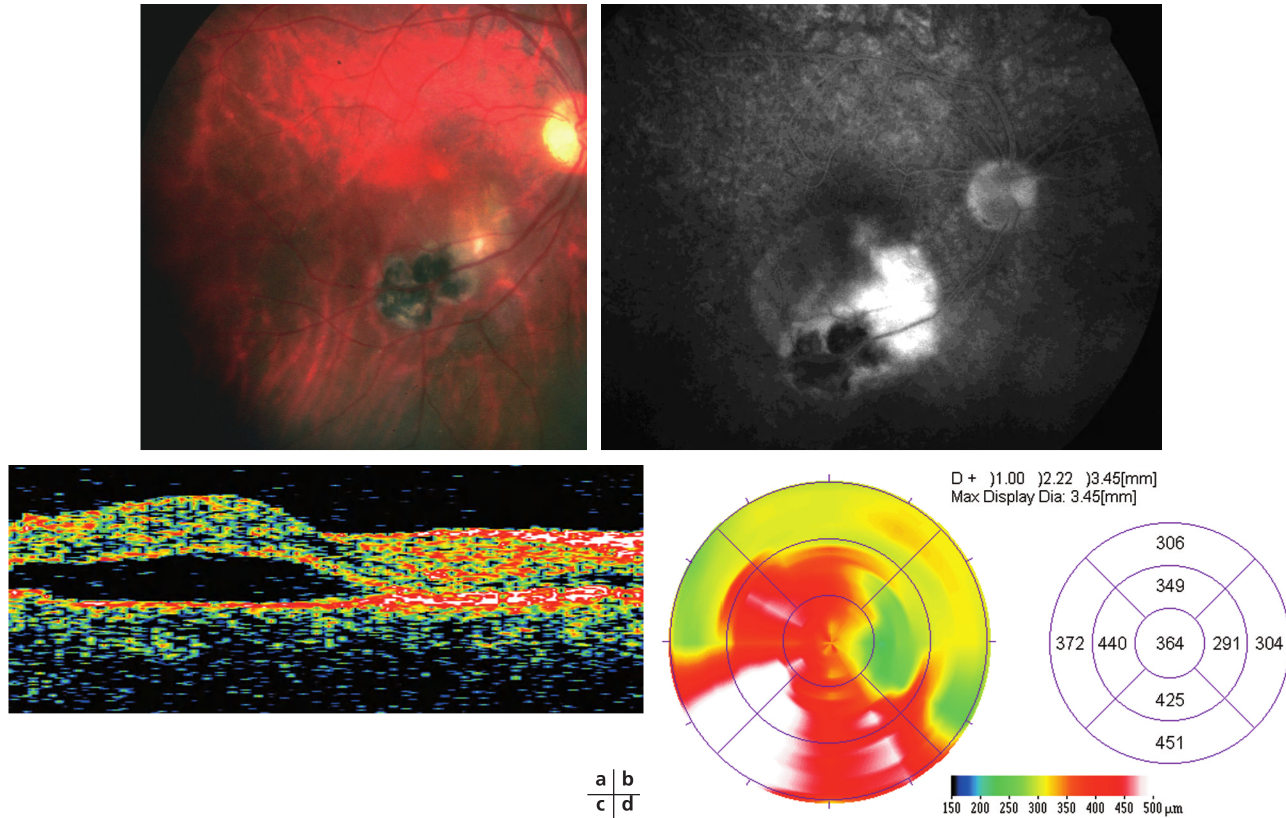


Fig. 17-13 ***Aspect en OCT d'une toxoplasmose oculaire avec décollement séreux rétinien.*** **a.** *Foyer actif satellite d'une lésion ancienne pigmentée.* **b.** *Temps tardif de l'angiographie fluorescéinique : bulle de décollement séreux rétinien.* **c.** *Coupe en OCT : décollement séreux rétinien.* **d.** *Aspect cartographique : zone d'augmentation de l'épaisseur rétinienne globale.*

PRÉSENTATIONS RARES, ATYPIQUES OU COMPLIQUÉES

NEUROPATHIE OPTIQUE

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est délicat devant un œdème papillaire sans lésion choriorétinienne évocatrice associée. Une lésion blanche, inflammatoire, située sur la papille, associée à une hyalite doit faire évoquer le diagnostic [75]. Les lésions situées au bord papillaire sont responsables de scotomes de Jensen, en « doigt de gant » vers la tache aveugle (fig. 17-14).

NÉOVASCULARISATION

Une néovascularisation sous-rétinienne peut compliquer l'évolution d'une rétinochoroïdite toxoplasmique (fig. 17-15) [76, 77]. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de visualiser la membrane néovasculaire. Parfois, la néovascularisation régresse après la disparition de l'inflammation. Dans certains cas, les membranes néovasculaires persistant après résolution de la phase d'inflammation active sont accessibles à une ablation chirurgicale. Plus récemment, des injections intravitréennes d'anti-VEGF (ranibizumab ou bevacizumab) ont été proposées afin de faciliter la régression de ces néovaisseaux [78, 79].



Fig. 17-14 ***Rétinochoroïdite toxoplasmique.*** **a.** *Foyer de rétinochoroïdite toxoplasmique juxtapapillaire d'aspect cicatriciel.* **b.** *Le foyer est responsable d'un scotome de Jensen.*

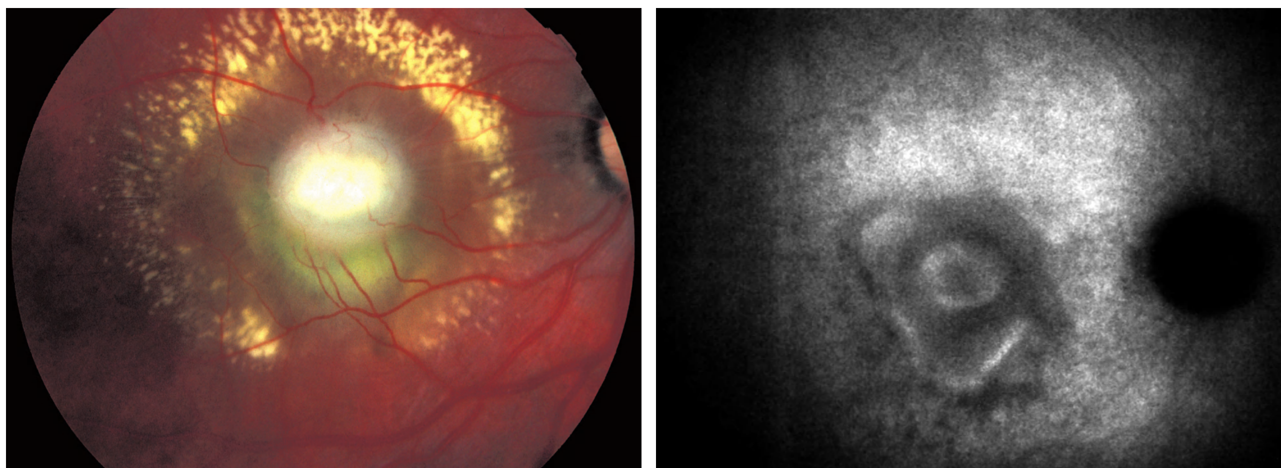


Fig. 17-15 ***Toxoplasmose oculaire compliquée de néovascularisation choroïdienne.*** **a.** *Cliché couleur.* **b.** *Angiographie au vert d'indocyanine.* a | b

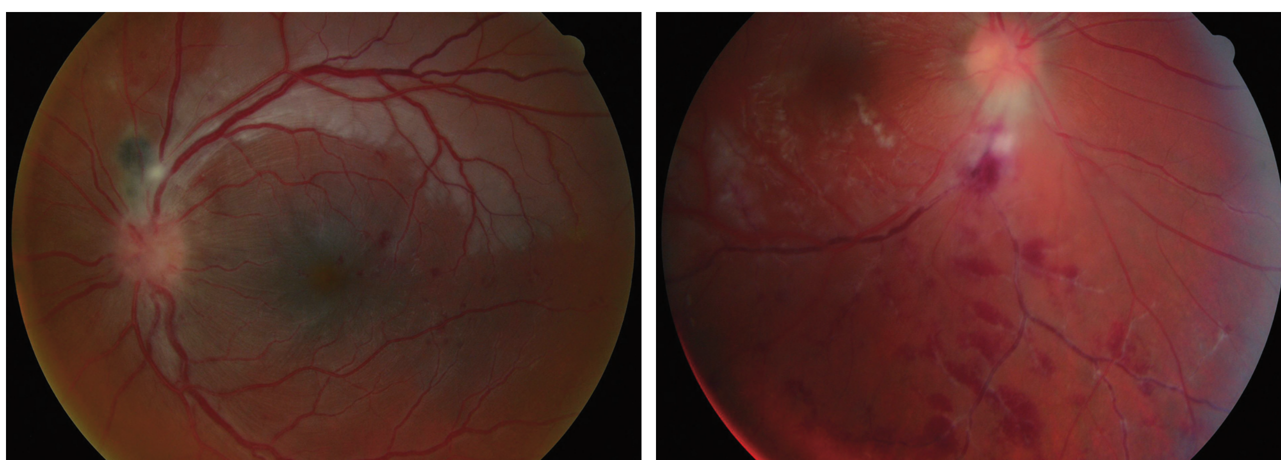


Fig. 17-16 ***Toxoplasmose oculaire compliquée d'occlusion vasculaire.*** **a.** *Occlusion artérielle.* **b.** *Occlusion veineuse.* a | b

OCCLUSIONS VASCULAIRES RÉTINIENNES

Des occlusions vasculaires rétiniennes, artérielles ou veineuses, peuvent compliquer une toxoplasmose oculaire (fig. 17-16). Le trajet des vaisseaux occlus peut être directement situé sur le foyer de toxoplasmose active ou uniquement contigu au site de la rétinochoroïdite toxoplasmique [80-82]. L'angiographie à la fluorescéine permet alors de confirmer l'occlusion, d'en préciser ses limites et ses caractéristiques. La photocoagulation de territoires ischémiques est indiquée.

MEMBRANES ÉPIRÉTINIENNES

Compliquant une hyalite prolongée, les membranes épirétiniennes s'insèrent sur les foyers de toxoplasmose ou à proximité de ces lésions (fig. 17-17). Des tractions secondaires importantes peuvent entraîner des déchirures, des syndromes de traction maculaire avec métamorphopsies ou des œdèmes maculaires. Ces cas peuvent justifier une ablation chirurgicale des membranes, à distance de la phase d'inflammation active de rétinochoroïdite.

DÉCOLLEMENTS SÉREUX RÉTINIENS

Le décollement séreux rétinien est une complication de foyers de rétinochoroïdite présumés plus profonds que les cas typiques. La

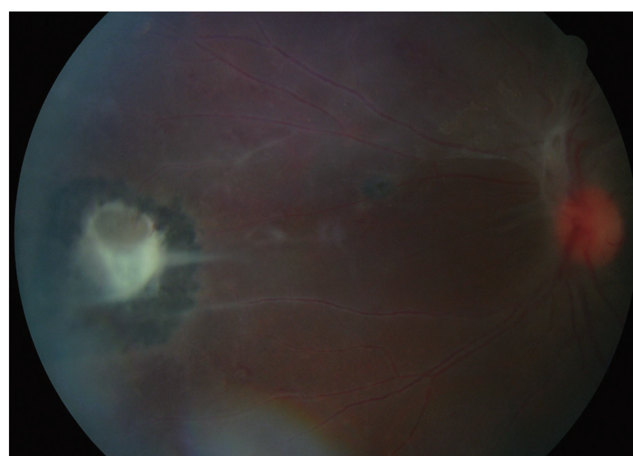
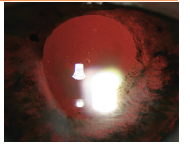


Fig. 17-17 ***Toxoplasmose oculaire compliquée de membrane épirétinienne.***

hyalite est fréquemment modérée. Le décollement peut s'étendre à distance du foyer et entraîner une baisse d'acuité visuelle s'il atteint la macula. Les décollements séreux sont confirmés par l'angiographie, avec une hypofluorescence par effet « masque » aux temps précoces et un remplissage progressif hyperfluorescent à limites



nettes, correspondant au décollement, aux temps tardifs. L'OCT est particulièrement utile pour suivre la réapplication de ces décollements sous traitement.

DÉCOLLEMENTS DE RÉTINE

Les déchirures rétiniennes peuvent être situées à proximité des foyers actifs ou cicatriciels de rétinochoroïdite toxoplasmique (fig. 17-18). Dans d'autres cas, notamment après une hyalite intense et prolongée, des brides vitréennes sont responsables de déchirure ou de décollements tractionnels (fig. 17-19) [83, 84].

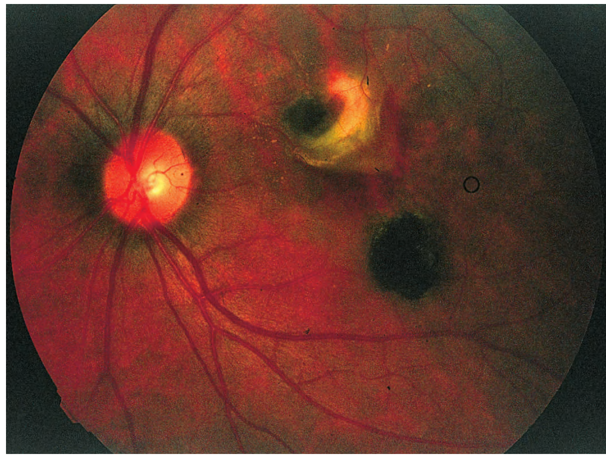


Fig. 17-18 ***Déchirure maculaire à proximité d'une cicatrice de rétinochoroïdite toxoplasmique.***

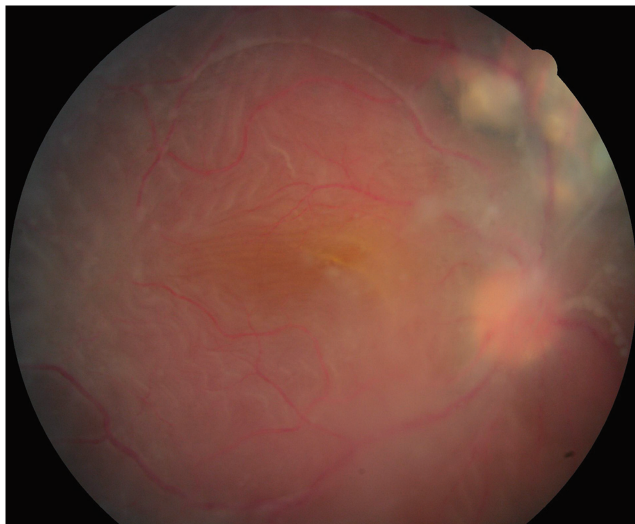


Fig. 17-19 ***Décollement de rétine tractionnel sur brides vitréennes secondaires à un vaste foyer de rétinochoroïdite toxoplasmique.***

PSEUDO-TOXOPLASMOSES OCULAIRES

De nombreuses causes d'uvéite postérieure peuvent simuler une forme atypique de toxoplasmose oculaire. Certaines étiologies ci-dessous font partie des diagnostics différentiels régulièrement évoqués.

INFECTION CONGÉNITALE À CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

L'acronyme TORCH (*TOxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes*) est utilisé par les Anglo-Saxons pour rappeler l'étiologie des infections congénitales sévères. Parmi elles, l'infection congénitale à cytomégalovirus est susceptible d'entraîner des lésions maculaires parfois comparables aux lésions de toxoplasmose congénitale [85].

VIRUS DE LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE (LCMV)

L'infection à LCMV est transmise par les souris ou les hamsters. L'infection congénitale est responsable de manifestations pseudo-toxoplasmiques, avec hydrocéphalies, calcifications cérébrales et vastes lésions du fond d'œil, généralement bilatérales [86]. Des cas plus tardifs avec manifestations oculaires isolées ont également été décrits [87].

TOXOCAROSE

Liées à une infection par un nématode, *Toxocara canii*, les manifestations de la toxocarose sont habituellement assez facilement distinguables des toxoplasmoses oculaires. La localisation primaire de la lésion peut être intravitréenne, intra- ou sous-rétinienne. La hyalite est souvent beaucoup plus intense qu'au cours des toxoplasmoses oculaires. L'évolution habituelle non traitée se fait vers une croissance majeure de la hyalite, avec réactions tractionnelles vitréorétiniennes à partir de la lésion.

UVÉITES POSTÉRIEURES LIÉES À DES INFECTIONS BACTÉRIENNES

Des cas exceptionnels d'uvéites postérieures liées à des infections bactériennes peuvent simuler une toxoplasmose oculaire atypique. Des formes de choroïdite syphilitique, liées à la maladie de Lyme, à la tuberculose pourraient simuler une toxoplasmose oculaire. Par ailleurs, les manifestations oculaires de la maladie des griffes du chat sont responsables d'une neurorétinite avec exsudats évoluant vers un aspect évocateur d'étoile maculaire ; ce tableau est parfois susceptible d'être confondu avec un foyer interpapillomaculaire de toxoplasmose oculaire.

UVÉITES POSTÉRIEURES NON INFECTIEUSES

Des granulomes sarcoïdosiques, en particulier péripapillaires, peuvent simuler une toxoplasmose oculaire. Une rétinite liée à une maladie de Behçet peut également être confondue avec une toxoplasmose, en particulier lorsqu'une hyalite dense masque les détails du fond d'œil.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est essentiellement clinique. Étant donné la prévalence des anticorps antitoxoplasmiques en France, la sérologie est un examen de faible spécificité pour le diagnostic d'une toxoplasmose oculaire. En revanche, sa sensibilité est de 100 %, à l'exception des syndromes très rares entraînant un déficit de la production d'immunoglobulines ; en dehors de ces cas, une sérologie toxoplasmique négative élimine donc une toxoplasmose oculaire.

En cas de doute diagnostique, l'analyse de l'humeur aqueuse peut contribuer au diagnostic de toxoplasmose oculaire.

SANG PÉRIPHÉRIQUE

Sérologie

L'étude combinée des IgG et des IgM permet généralement d'apprécier le caractère ancien ou récent de l'infection par *Toxoplasma gondii*. Les techniques de dépistages sont l'ELISA, l'hémagglutination et l'immunofluorescence indirecte. Des techniques complémentaires (agglutination différentielle, ELIFA, mesure de l'avidité des IgG, *western blot*) peuvent contribuer à préciser la date d'une séroconversion, notamment pendant la grossesse [88].

PCR

La recherche directe du parasite dans le sang par une technique d'amplification de l'ADN n'a pas d'intérêt en pratique courante, sauf dans des cas exceptionnels de toxoplasmoses graves chez des patients à des stades avancés d'immunodépression [89].

HUMEUR AQUEUSE

Dans certaines circonstances, notamment devant des rétinochoroïdites atypiques compatibles avec une toxoplasmose oculaire, l'étude de l'humeur aqueuse peut contribuer au diagnostic. La ponction de chambre antérieure permet un prélèvement de 0,2 ml à 0,3 ml d'humeur aqueuse. Les risques associés à la ponction de chambre antérieure sont faibles, mais une plaie de la capsule antérieure du cristallin reste possible, notamment chez un patient jeune, en cas de mouvement brutal intempestif lors de la ponction (fig. 17-20). Ses indications doivent donc être limitées aux cas où un doute diagnostique est présent, lorsque les résultats sont susceptibles d'influencer une décision thérapeutique.

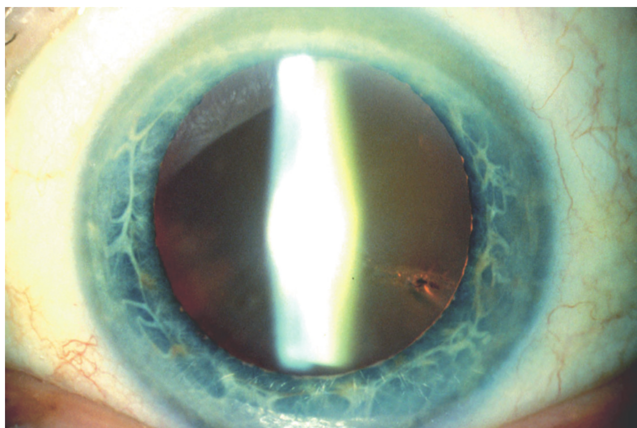


Fig. 17-20 ***Ponction de chambre antérieure compliquée : impact de l'aiguille sur la cristalloïde antérieure.***

Coefficient de Desmonts

Le coefficient de Desmonts (ou coefficient de charge immunitaire, dit coefficient de Goldmann-Witmer dans la littérature anglo-saxonne) correspond au rapport IgG anti-*Toxoplasma gondii*/IgG totales dans l'humeur aqueuse sur le rapport IgG anti-*Toxoplasma gondii*/IgG totales dans le sang. Ce double rapport permet de comparer la charge immunitaire de l'humeur aqueuse par rapport à la charge immunitaire du sang.

On estime qu'il existe une synthèse locale d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* traduisant une infection intraoculaire, lorsque ce rapport est supérieur à 3 [90]. Lorsque ce rapport est inférieur à 2, la production locale d'anticorps n'est pas démontrée, sans qu'une toxoplasmose oculaire ne puisse être éliminée. Une valeur entre 2 et 3 du coefficient de Desmonts est douteuse pour affirmer une production locale d'anticorps. Une première étude portant sur mille trente-cinq cas de rétinochoroïdite pour lesquelles une origine toxoplasmique était cliniquement suspectée, retrouvait un coefficient supérieur à 2 dans 34 % des cas [91]. Grâce à l'amélioration des techniques de détection des anticorps, la sensibilité actuelle de la méthode est estimée à 70 % et sa spécificité est proche de 100 % [92].

Le coefficient peut être faussement négatif dans les circonstances suivantes :

– toxoplasmose généralisée avec un taux d'anticorps circulants élevé ;

– importante réaction inflammatoire intraoculaire avec une rupture massive de la barrière hémato-aqueuse ;

– phase précoce de la toxoplasmose oculaire.

Pour que la sensibilité de la technique soit optimale, il n'est donc pas recommandé d'effectuer la ponction de chambre antérieure avant deux à trois semaines d'évolution d'une rétinochoroïdite.

Le coefficient de Desmonts reste la technique de référence pour le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire.

Autres techniques : recherche des IgA, *western blot*, PCR

La recherche d'IgA spécifiques dans l'humeur aqueuse a été proposée pour améliorer la sensibilité de la détection d'une production locale d'anticorps spécifiques.

Le *western blot* permettrait également de mettre en évidence la synthèse locale d'anticorps antitoxoplasmique, en comparant les blots obtenus à partir du sérum et à partir de l'humeur aqueuse. Une synthèse locale est affirmée en cas de différence de profils de bandes entre l'humeur aqueuse et le sérum [93].

Dans quelques cas, la présence du parasite dans l'humeur aqueuse a pu être affirmée par la détection de l'ADN de *Toxoplasma gondii* amplifié par PCR [94]. Selon les études, entre 31 % et 46 % des échantillons d'humeur aqueuse étaient positifs en PCR [95, 96]. En revanche, chez les patients immunodéprimés, la technique de PCR pourrait être plus sensible que la recherche d'une production locale d'anticorps.

Certains auteurs proposent une combinaison des techniques disponibles pour améliorer la sensibilité globale de l'analyse de l'humeur aqueuse. Une étude combinée de ces techniques retrouvait une sensibilité de 65 % pour la production intraoculaire d'IgG, de 52 % pour la production d'IgA et de 27 % pour la PCR [97]. La sensibilité globale de la combinaison des tests (au moins un test positif) était de 91 %. Dans une autre étude, la combinaison de trois techniques (coefficient de Desmont, *western blot* et PCR) augmentait la sensibilité à 97 % [98].

TRAITEMENT

Les objectifs du traitement de la toxoplasmose oculaire devraient être les suivants :

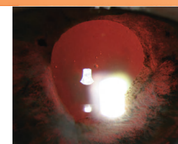
– tolérance satisfaisante (et absence de contre-indication) ;

– raccourcissement du délai de retour à un œil non inflammatoire ;

– réduction de la taille finale de la cicatrice rétinochoroïdienne ;

– effet kysticide, permettant la prévention des récidives.

En fait, aucune des molécules actuellement disponibles (et aucune association de molécules) ne permet aujourd'hui de répondre à ce cahier des charges. Malgré la fréquence de la toxoplasmose oculaire, la plupart des études thérapeutiques réalisées n'ont pas été de type randomisé, prospectif. Les méthodes thérapeutiques proposées en première intention restent donc anciennes et leurs indications sont le plus souvent non validées de manière statistiquement rigoureuse.



La durée du traitement doit être fonction de l'évolution, avec un arrêt du traitement lorsque le retour à un état suffisamment non inflammatoire est obtenu. La durée de l'inflammation est habituellement fonction de la surface du foyer. La durée de l'inflammation autour d'un foyer de rétinochoroïdite toxoplasmique est fonction de sa taille, empiriquement de trois ou quatre semaines par diamètre papillaire.

Le processus de cicatrisation des foyers est centripète. Lorsqu'un traitement a été prescrit, celui-ci peut être interrompu à partir de l'obtention d'une couronne cicatricielle à la périphérie du foyer.

MÉTHODES

Molécules antiparasitaires (tableau 17-V)

La pyriméthamine et la sulfadiazine sont les molécules antitoxoplasmiques de référence. Leur mode d'action est synergique, bloquant la synthèse des acides nucléiques du parasite par inhibition du métabolisme de l'acide folique. Ces molécules sont actives sur les tachyzoïtes mais n'ont pas d'efficacité sur les bradyzoïtes. Le cotrimoxazole a un mode d'action comparable, avec une activité moindre sur le métabolisme de l'acide folique de *T. gondii* [99]. La clindamycine agit également sur les tachyzoïtes. L'azithromycine est de plus en plus largement utilisée dans le traitement de la toxoplasmose oculaire [100]. La molécule est active contre les tachyzoïtes ; son action *in vitro* sur les bradyzoïtes semble beaucoup plus limitée *in vivo*. Une étude randomisée a démontré une efficacité similaire de l'association pyriméthamine-sulfadiazine et l'association pyriméthamine-azithromycine dans le traitement de la toxoplasmose oculaire, pour une fréquence et une sévérité moindre des effets secondaires pour la seconde [101]. Il est par conséquent tout à fait licite de proposer l'association pyriméthamine-azithromycine en traitement de première intention. L'atovaquone semble aujourd'hui la molécule ayant un des meilleurs potentiels d'action *in vivo*, tant sur les tachyzoïtes que sur les bradyzoïtes [102, 103].

Le traitement classique antitoxoplasmique, par pyriméthamine et sulfadiazine, se caractérise par ses effets secondaires fréquents. Une supplémentation en folates doit être systématiquement associée (acide folinique, 25 mg *per os*, deux fois par semaine). Les complications redoutées sont surtout immunoallergiques, essentiellement cutanées ou hématologiques. Une surveillance de la numération-formule sanguine tous les sept ou dix jours est donc indiquée sous traitement. Une diurèse suffisante doit être assurée, si possible alcaline, pour prévenir le risque de précipitation urinaire de la sulfadiazine. Les patients doivent être informés des risques du traitement et une interruption doit être recommandée en cas de survenue de manifestations cutanées.

La clindamycine peut être proposée en tant qu'alternative aux sulfamides, en association avec la pyriméthamine. Ses effets secondaires sont essentiellement digestifs, entraînant dans les cas les plus graves des colites pseudomembraneuses. La clindamycine a également été proposée en injections péri-oculaires [104] ; la posologie était de 50 mg par injection, quotidiennement pendant cinq jours puis deux fois par semaine.

Corticothérapie

Le but des corticoïdes est la limitation de la réaction inflammatoire, vitréenne ou périlésionnelle, associée aux foyers de rétinochoroïdite toxoplasmique [105]. Leur utilisation ne peut être proposée que sous traitement antiparasitaire en cours, de préférence débuté quarante-huit heures auparavant. La posologie de la corticothérapie est variable selon l'intensité de la réaction inflammatoire et la localisation du foyer. Dans les cas habituels, celle-ci est débutée à 0,5 mg/kg par jour de prednisone, avec une décroissance progressive. Dans certains cas particulièrement sévères avec risque immédiat pour la fonction visuelle (fig. 17-21), la corticothérapie peut être proposée en bolus intraveineux de 500 mg de méthylprednisone, relayés par la prednisone *per os*.



Fig. 17-21 ***Foyer maculaire de toxoplasmose oculaire.***

Tableau 17-V – Principales molécules utilisées dans le traitement de la toxoplasmose oculaire.

Molécules	Posologies usuelles	Principaux effets secondaires	Contre-indications	Remarques
Pyriméthamine	50 mg par jour (enfant 1 mg/kg par jour)	Anémie macrocytaire, leucopénie, thrombopénie	Allergie au produit	Numération-formule sanguine tous les 10 jours
Sulfadiazine	3-4 g par jour (enfant 50 mg/kg par jour)	Toxidermie (syndrome de Lyell), anémie, neutropénie, thrombopénie	Allergie aux sulfamides, déficit en G6PD, insuffisance rénale ou hépatique sévère	Maintenir une diurèse alcaline 2 l par jour Prévenir du risque de toxidermie
Clindamycine	600-1 200 mg par jour En injections sous-conjonctivales : 50 mg par injection	Diarrhée, colite pseudomembraneuse	Allergie aux lincosanides	Prévenir du risque de diarrhée
Cotrimoxazole	480 mg par jour	Toxidermie (syndrome de Lyell), anémie, neutropénie, thrombopénie	Allergie aux sulfamides, déficit en G6PD	
Atovaquone	1 500 mg par jour	Nausées, vomissements	Intolérance au produit	Molécule kysticide
Azithromycine	250 mg par jour	Urticaire, œdème de Quincke	Allergie aux macrolides, galactosémie congénitale	Ne pas associer aux alcaloïdes de l'ergot de seigle

INDICATIONS

Selon la localisation

La localisation des lésions est l'élément déterminant essentiel de la décision thérapeutique devant une toxoplasmose oculaire. Un sondage auprès d'experts a confirmé que l'indication d'un traitement était quasiment unanime en cas de lésion maculaire ou périmaculaire, tandis que des décisions d'abstention thérapeutique étaient majoritaires en cas de localisation périphérique [106]. Nous traitons systématiquement tout foyer situé à moins de deux diamètres papillaires du point de fixation ou à moins d'un diamètre papillaire du bord papillaire en temporal ou à moins d'un demi-diamètre papillaire en nasal du bord de la papille. Sauf cas particuliers, notamment en cas de réaction inflammatoire vitréenne majeure, nous ne traitons pas les foyers périphériques à partir des arcades vasculaires.

Par ailleurs, les indications thérapeutiques sont modulées selon l'inflammation vitréenne, la taille du foyer et, surtout, la tolérance aux traitements.

Selon le terrain

Allergies

Les réactions d'intolérance mineure, sensibles aux thérapeutiques adjuvantes, doivent être distinguées des réactions immunoallergiques vraies justifiant l'arrêt du traitement classique.

En cas d'allergie aux sulfamides, la clindamycine est utilisable en association avec la pyriméthamine. Dans d'autres cas, lorsque l'indication du traitement est absolue, le recours à des molécules n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (azithromycine, atovaquone) peut être discuté.

Immunodéprimés

Avant l'avènement des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives, la toxoplasmose oculaire était une complication fréquente de l'infection par le VIH, presque exclusivement observée chez des patients présentant moins de 50 lymphocytes $CD4^+/mm^3$. Les foyers étaient fréquemment nécrotiques, multifocaux ou extensifs, parfois bilatéraux [107]. L'association à une toxoplasmose cérébrale était retrouvée dans 29 % des cas et des coinfections rétiniennes avec le CMV étaient fréquentes. En l'absence de cicatrices choriorétiniennes « classiques » adjacentes aux foyers actifs, le diagnostic différentiel entre rétinite à CMV et toxoplasmose oculaire de l'immunodéprimé était souvent difficile [108].

Chez les patients immunodéprimés présentant une toxoplasmose oculaire, l'indication thérapeutique antiparasitaire est systématique. Les corticoïdes sont déconseillés. Un traitement antiparasitaire doit être poursuivi à dose d'entretien (demi-dose) tant qu'une restauration immunitaire suffisante n'est pas obtenue. La zidovudine (utilisée pour le traitement de l'infection par le VIH) est susceptible d'avoir une action antagoniste avec la pyriméthamine ; cette association est donc déconseillée.

Toxoplasmose oculaire chez la femme enceinte

La présence d'un foyer de toxoplasmose oculaire active chez une femme enceinte n'expose pas le fœtus à un risque de toxoplasmose congénitale, sauf en cas de primo-infection maternelle.

De manière générale, au cours de la grossesse, seuls les cas avec menace immédiate de la fonction visuelle doivent justifier un traitement. Dans ces indications thérapeutiques impératives, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'association classique pyriméthamine-sulfadiazine-corticoïdes peut être utilisée. Au cours du premier trimestre, les cas extrêmes, nécessitant un traitement urgent, peuvent être traités par injections locales de clindamycine.

Nouveau-né

Les toxoplasmoses congénitales relèvent d'un traitement antitoxoplasmique systématique pendant une durée d'un an, y compris lorsque le fond d'œil est normal. Les foyers de rétinochoroïdite active détectés lors de l'examen néonatal peuvent nécessiter l'adjonction d'une corticothérapie transitoire.

Sujets âgés

La toxoplasmose oculaire du sujet âgé est non exceptionnelle [109]. La présentation des foyers est fréquemment atypique, avec des lésions de taille supérieure à trois diamètres papillaires, parfois multifocales ou diffuses. Des formes sévères peuvent être confondues avec une nécrose rétinienne d'origine virale [110].

Dans ces cas, le caractère extensif des lésions justifie un traitement dont la durée doit souvent être prolongée.

Toxoplasmose oculaire en zone tropicale

Les formes acquises de toxoplasmose oculaire des régions tropicales du globe, notamment au Brésil, sont particulièrement sévères. Dans ces cas, les indications thérapeutiques peuvent être élargies au-delà des localisations justifiant habituellement un traitement. L'objectif thérapeutique est la prévention de l'évolution vers une forme extensive de toxoplasmose oculaire.

Traitement préventif

Une seule étude retrouve l'intérêt d'un traitement préventif sur la fréquence des récidives de toxoplasmose oculaire. Dans cette étude, cent vingt-quatre patients présentant des récidives de toxoplasmose oculaire ont été suivis pendant vingt mois. La moitié des patients ont reçu un traitement par cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg, sulfaméthoxazole 800 mg), un comprimé tous les trois jours [111]. Dans le groupe des patients traités, le taux de récidives était de 6,6 %, alors qu'il était de 23,8 % dans celui des patients n'ayant reçu aucun traitement préventif.

En cas de récidives fréquentes (à partir de deux poussées par an) de choriorétinite toxoplasmique avec menace maculaire, un traitement préventif peut être préconisé, pour une durée d'un à deux ans.

Bibliographie

[1] Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *CR Acad Sci (Paris)* 1908, *147* : 763-766.

[2] Mineo JR, Kasper LH. Attachment of Toxoplasma gondii to host cells involves major surface protein, SAG1 (p30). *Exp Parasitol* 1994, *79* : 11-20.

[3] Carruthers VB, Giddings OK, Sibley LD. Secretion of micronemal proteins is associated with toxoplasma invasion of host cells. *Cell Microbiol* 1999, *1* : 225-235.

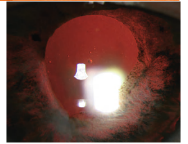
[4] Dobrowolski JM, Sibley LD. Toxoplasma invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* 1996, *84* : 933-939.

[5] Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoïtes, bradyzoïtes, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev* 1998, *11* : 267-299.

[6] Ferguson DJ, Hutchison WM. An ultrastructural study of the early development and tissue cyst formation of Toxoplasma gondii in the brains of mice. *Parasitol Res* 1987, *73* : 483-491.

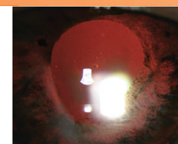
[7] Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of Toxolpasma gondii. *J Infect Dis* 1991, *164* : 170-177.

[8] Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. *In : Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Remington JS, Klein JO (ed.). 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1995.

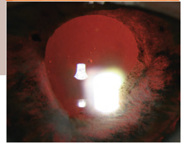


[9] Ferguson JP, Hutchison WM, Pettersen E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with Toxoplasma gondii. *Parasitol Res* 1989, *75* : 599-603.
[10] Suzuki Y, Orellana MA, Schreiber RD *et al*. Interferon-gamma : the major mediator of resistance against Toxoplasma gondii. *Science* 1988, *240* : 516-518.
[11] Bowie WR, King AS, Werker DH *et al*. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet* 1997, *350* : 173-177.
[12] Teutsch SM, Juranek DD, Sulzer A *et al*. Epidemic toxoplasmosis associated with infected cats. *N Engl J Med* 1979, *300* : 695-699.
[13] Israelski DM, Remington JS. Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. *Curr Clin Top Infect Dis* 1993, *13* : 322-356.
[14] Schreiber RD, Feldman HA. Identification of the activator system for antibody to Toxoplasma as the classical complement pathway. *J Infect Dis* 1980, *141* : 366-369.
[15] Frenkel JK, Taylor DW. Toxoplasmosis in immunoglobulin M-suppressed mice. *Infect Immun* 1982, *38* : 360-367.
[16] Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage. *Nature* 1992, *359* : 82-85.
[17] Howe DK, Sibley LD. Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages : correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995, *172* : 1561-1566.
[18] Howe DK, Honoré S, Derouin F *et al*. Determination of genotypes of Toxoplasma gondii strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997, *35* : 1411-1414.
[19] Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC *et al*. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2001, *184* : 633-639.
[20] Berger F, Goulet V, Le Strat Y *et al*. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. *BEH* 2008, *14-15 :* 117-121s.
[21] Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK *et al*. Incidence of Toxoplasma gondii infection in 35 940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998, *36* : 2900-2906.
[22] Zuber PLF, Jacquier P, Hohlfeld P *et al*. Toxoplasma infection among pregnant women in Switzerland : a cross-sectional evaluation of regional and age-specific lifetime average annual incidence. *Am J Epidemiol* 1995, *141* : 659-666.
[23] Holliman RE. Serological study of the prevalence of Toxoplasma gondii in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Epidemio Infect* 1990, *105* : 415-418.
[24] Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M *et al*. Toxoplasma gondii infection in the United-States : seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001, *154* : 357-365.
[25] Dupouy-Camet J, Lahmi T, Vidal-Trécan G *et al*. Prévalence des choriorétinites toxoplasmiques chez 4 019 consultants d'un service ophtalmologique. *BEH* 1995, *2* : 7.
[26] Gilbert RE, Stanford MR, Jackson H *et al*. Incidence of acute symptomatic toxoplasma retinochoroiditis in south London according to country of birth. *BMJ* 1995, *310* : 1037-1040.
[27] Ho-Yen DO, Joss AW, Dargie L. Incidence of retinochoroiditis. *BMJ* 1995, *311* : 691-692.
[28] Smith RE, Ganley JP. Ophthalmic survey of a community : abnormalities of the ocular fundus. *Am J Ophthalmol* 1972, *74* : 1126-1130.
[29] Maetz HM, Kleinstein RN, Federico D *et al*. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocarosis in Alabama. *J Infect Dis* 1987, *156* : 414.
[30] Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D *et al*. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 136-144.
[31] Smit RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam eye hospital. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 71-75.
[32] Lee W, Hay J, HutchisonWM *et al*. A murine model of congenital toxoplasmosis retinochoroiditis. *Acta Ophthalmologica* 1983, *61* : 818-830.
[33] Dutton GN, Hay J, Hair DM *et al*. Clinicopathological features of a congenital murine model of ocular toxoplasmosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmo*l 1986, *224* : 256-264.
[34] Nozik RA, O'Connor GR. Experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1968, *79* : 485-489.
[35] Culbertson WW, Tabbara KF, O'Connor GR. Experimental ocular toxoplasmosis in primates. *Arch Ophthalmol* 1982, *100* : 321-323.
[36] Pavesio CE, Chiappino ML, Gormley P *et al*. Acquired retinochoroiditis in hamsters inoculated with ME 49 strain Toxoplasma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 2166.
[37] Gazzinelli R, Brézin AP, Li Q *et al*. Toxoplasma gondii : Acquired ocular toxoplasmosis in the murine model, protective role of TNF-alpha and INF-gamma. *Exp Parasitol* 1994, *78* : 217-229.
[38] Olle P, Bessieres MH, Malecaze F *et al*. The evolution of ocular toxoplasmosis in anti-interferon gamma treated mice. *Curr Eye Res* 1996, *15* : 701-707.
[39] Nussenblatt RB, Mittal KK, Fuhrman S *et al*. Lymphocyte proliferative responses of patients with ocular toxoplasmosis to parasite and retinal antigens. *Am J Ophthalmol* 1989, *107* : 632-641.
[40] Desmonts G, Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose congénitale : cinq cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse. *Presse Méd* 1990, *19* : 1445-1449.
[41] Gavinet MF *et al*. Congenital toxoplasmosis due to a maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol 1997*, *35* : 1276-1277.
[42] Hennequin C, Dureau P, N'Guyen L *et al*. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. *Pediatr Infect Dis J* 1997, *16* : 75-77.
[43] Fortier B, Aissi E, Ajana F *et al*. Spontaneous abortion and reinfection with Toxoplasma gondii. *Lancet* 1991, *338* : 444.
[44] Vogel N, Kirisits M, Michael E *et al*. Congenital infection transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996, *23* : 1055-1060.
[45] Pons J-C, Sigrand C, Grangeot-Keros L *et al*. Toxoplasmose congénitale : transmission au fœtus d'une infection maternelle pré-conceptionnelle. *Presse Méd* 1995, *24* : 179-182.
[46] D'Ercole C, Boubli L, Franck J *et al*. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. *Prenat Diagn* 1995, *15* : 1171-1175.
[47] Marty P, Bongain A, Rahal A *et al*. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diag* 1994, *14* : 414-415.
[48] Dunn D, Wallon M, Peyron F *et al*. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999, *353* : 1829-1833.
[49] Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis* Suppl 1992, *84* : 43-45.
[50] Holfeld P, Daffos F, Thulliez P *et al*. Fetal toxoplasmosis : outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989, *115 :* 765-769.
[51] Romand S, Wallon M, Franck J *et al*. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001, *97* : 296-300.
[52] Brézin AP, Kasner L, Thulliez P *et al*. Ocular toxoplasmosis in the fetus : Immunohistochemistry analysis and DNA amplification. *Retina* 1994, *14* : 19-26.
[53] Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ *et al.* Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol* 2001, *119* : 51-58.
[54] Mets MB, Holfels E, Boyer KM *et al*. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 309-324.
[55] Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J *et al.* Toxoplasmosis Study Group. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 375-384.
[56] Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis. A long-term follow-up of 20 years. *Int Ophthalmol* 1989, *13* : 387-390.
[57] Couvreur J, Desmonts G, Aron-Rosa D. Le pronostic oculaire de la toxoplasmose congénitale : rôle du traitement. *Sem Hôp Paris* 1985, *61* : 1734-1737.

[58] Guerina N, Hsu H, Meissner H *et al*. Neonatal serological screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection. *N Engl J Med* 1994, *330* : 1858-1863.
[59] Villena I, Aubert D, Leroux B *et al*. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis : follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998, *30* : 295-300.
[60] Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-term follow-up of patients with congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1996, *334* : 993-994.
[61] Daffos F, Forestier F, Capelle-Pavlovsky M *et al*. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988, *318* : 271-275.
[62] Holland GN. Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 502-505.
[63] Silveira C, Belfort R, Burnier M *et al*. Acquired toxoplasmosic infection as a cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 362-364.
[64] Glasner P, Silveira C, Kruszon-Moran D *et al*. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern brazil. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 136-144.
[65] Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J *et al*. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1032-1037.
[66] Ongkosuwito J, Bosch-Driessen E, Kijlstra A *et al*. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 407-412.
[67] Brézin AP, Cisneros B. Congenital and acquired infection in ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : S383.
[68] Delair E, Monnet D, Grabar S *et al*. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 851-855.
[69] Gilbert R, Stanford M. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection ? *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 224-226.
[70] Ronday M, Luyendijk L, Baarsma S *et al*. Presumed acquired ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 1524-1529.
[71] Bosch-Driessen E, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally equired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 421-425.
[72] Holland G, Muccioli C, Silveira C *et al*. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 413-420.
[73] Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique : 49 cas. *Presse Méd* 1996, *25* : 438-442.
[74] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC *et al*. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985, *92* : 467-471.
[75] Song A, Scott IU, Davis JL *et al*. Atypical anterior optic neuropathy caused by toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 162-164.
[76] Gaynon MW, Boldrey EE, Strahlman ER *et al*. Retinal neovascularisation and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1984, *98* : 585-589.
[77] Fine SL, Owens SL, Haller JA *et al*. Choroidal neovascularisation as a late complication of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1981, *91* : 318-322.
[78] Benevento JD, Jager RD, Noble AG *et al.* Toxoplasmosis Study Group. Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 1152-1156.
[79] Ben Yahia S, Herbort CP, Jenzeri S *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and rescue treatment for choroidal neovascularization secondary to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 2008, *28* : 311-316.
[80] Gentile RC, Berinstein DM, Oppenheim R *et al*. Retinal vascular occlusions complicating acute toxoplamic retinochoroiditis. *Can J Ophthalmol* 1997, *32* : 354-358.
[81] Pakalin S, Arnaud B. Occlusion artérielle associée à une choriorétinite toxoplasmique. *J Fr Ophtalmol* 1990, *13* : 554-556.
[82] Williamson TH, Meyer PA. Branch retinal artery occlusion in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 253.
[83] Bosch-Driessen LH, Karimi S, Stilma JS *et al*. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 36-40.
[84] Frau E, Gregoire-Cassoux N, Lautier-Frau M *et al*. Choriorétinites toxoplamiques compliquées de décollement de rétine. *J Fr Ophtalmol* 1997, *10* : 749-752.
[85] Fowler KB, Stagno S, Pass RF *et al*. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992, *326* : 663-667.
[86] Mets MB, Barton LL, Khan AS *et al.* Lymphocytic choriomeningitis virus : an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 209-215.
[87] Brézin AP, Thulliez P, Cisneros B *et al*. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 103-105.
[88] Dannemenn BR, Vaughan WC, Thulliez P *et al*. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with Toxoplasma gondii. *J Clin Microbiol* 1990*, 28* : 1928-1933.
[89] Tirard V, Niel G, Rosenheim M *et al*. Diagnosis of toxoplasmosis in patients with AIDS by isolation of the parasite from the blood. *N Engl J Med* 1991, *324* : 634.
[90] Desmonts G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1966, *76* : 839-851.
[91] Desmonts G. Toxoplasmose oculaire. Étude épidémiologique (bilan de 2 030 examens d'humeur aqueuse). *Arch Opht (Paris)* 1973, *33* : 87-102.
[92] Kijlstra A, Luyendijk L, Baarsma GS *et al*. Aqueous humor analysis as a diagnostic tool in toxoplasma uveitis. *International Ophthalmology* 1989, *13* : 383-386.
[93] Klaren VN, Van Doornik CE, Ongkosuwito JV *et al*. Differences between intraocular and serum antibody response in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 698-706.
[94] Brézin AP, Eqwuagu CE, Silveira C *et al*. Analysis of aqueous humor in ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1991, *324* : 699.
[95] Bou G, Figueroa M, Marti-Belda P *et al*. Value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999, *37* : 3465-3468.
[96] De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M *et al*. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 650-658.
[97] Ronday MJH, Ongkosuwito JV, Rothova A *et al*. Intraocular anti-toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 294-300.
[98] Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F *et al*. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2008, *46* : 1965-1967.
[99] Opremcak E, Scales D, Sharpe M. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992, *99* : 920-925.
[100] Rothova A, Bosch-Driessen LE, Van Loon NH *et al*. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 1306-1308.
[101] Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS *et al*. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 34-40.
[102] Araujo FG, Huskinson-Mark J, Remington JS. In vitro and in vivo activities of the hydroxyaphthoquinone 566C80 against the cyst form of Toxoplasma gondii. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, *36* : 326-330.
[103] Pearson PA, Piracha AR, Sen HA *et al*. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 1999, *106* : 148-153.
[104] Colin J, Harie J-C. Choriorétinites présumées toxoplasmiques : étude comparative des traitements par pyriméthamine et sulfadiazine ou clindamycine. *J Fr Ophtalmol* 1989, *3* : 161-165.



[105] Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 858-860.
[106] Engstrom RE Jr, Holland GN, Nussenblatt RB *et al*. Current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1991, *111* : 601-610.
[107] Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M *et al*. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 130-135.
[108] Holland GN, Engstrom R, Glasgow B *et al*. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 653-667.
[109] Labalette P, Delhaes L, Margaron F *et al*. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 506-515.
[110] Johnson M, Greven C, Glenn J *et al*. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology* 1997, *104* : 48-57.
[111] Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C *et al*. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 41-46.
[112] Sukthana Y. Difference of Toxoplasma gondii antibodies between Thai and Austrian pregnant women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999, *30* : 38-41.
[113] Lebech M, Andersen O, Christensen NC *et al*. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999, *353* : 1834-1837.
[114] Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by Toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect* 1998, *36* : 189-196.
[115] Walpole I, Hodgen N, Bower C. Congenital toxoplasmosis : a large survey in western Australia. *Med J Aust* 1991, *154* : 720-724.
[116] Guimaraes AC, Kawarabayashi M, Borges MM *et al*. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the Sao Paulo metropolitan region. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993, *35* : 479-483.
[117] Cerqueira RL, Kawarabayashi M, Guimaraes AC *et al*. Santo Inacio revisited : protozoan diseases in an isolated village in northeastern Brazil after twenty years. *Am J Trop Med Hyg* 1998, *59* : 736.
[118] Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974, *290* : 1110-1116.



CHAPITRE 18

Toxocarose oculaire

P. OLLÉ

Wilder fut le premier, en 1950, à parler de la présence de larves de nématodes dans les yeux d'enfants énucléés pour suspicion de rétinoblastome. Le petit nombre de cas publiés ne reflétait pas la véritable fréquence de la maladie, du fait d'un manque d'études épidémiologiques mais surtout du fait de la difficulté à établir le diagnostic [1].

Vers 1980, les progrès des analyses biologiques (particulièrement immunologiques) dans les liquides intraoculaires ont permis de mieux diagnostiquer la maladie sans recours à l'énucléation. Les études démographiques sont peu nombreuses mais montrent qu'il s'agit d'une maladie rare, le plus souvent unilatérale, dont le diagnostic est fondé sur les renseignements cliniques. La maladie est à l'origine d'une inflammation intraoculaire difficile à traiter en raison du manque de pénétration intraoculaire des divers antiparasitaires et de leur efficacité très variable. L'usage des médicaments antiparasitaires reste d'ailleurs controversé puisque ceux-ci sont susceptibles de provoquer une réaction immunologique sévère, liée à la libération massive de fractions antigéniques issues de la larve morte. L'inflammation intraoculaire intense répond inconstamment à une corticothérapie locale ou générale et peut parfois perdurer. La vitrectomie à la pars plana fait partie des moyens thérapeutiques, surtout lorsque l'inflammation persiste ou que des altérations vitréorétiniennes se sont formées. La photocoagulation au laser est utile pour stabiliser les tractions vitréorétiniennes. La prévention est difficile étant donné l'ubiquité du parasite et le fait que la contamination demeure accidentelle, par ingestion d'œufs de diverses espèces de *Toxocara* issus de félidés ou canidés. Le travail de prévention est toutefois primordial puisque, dans les régions européennes, 15 % à 20 % des chiens seraient infestés [2], beaucoup plus dans les régions d'élevage en Australie ou en Nouvelle-Zélande [3].

Généralités

DÉFINITION

La toxocarose, ou *larva migrans* viscérale, est une zoonose parasitaire cosmopolite due à la présence chez l'homme de larves d'ascaris de chiens (*Toxocara canis)* ou, plus rarement, de chats (*Toxocara cati*) ou encore plus rarement de larves de nématodes d'animaux sauvages, à l'origine de syndromes cliniquement proches.

LE PARASITE ET SON CYCLE

Le parasite est un helminthe (ver) de la classe des Nématodes (vers ronds), qui ne devient adulte que chez le chien et dont les larves sont en impasse parasitaire chez l'homme. Il vit dans le duodénum et le jéjunum du chien. La femelle pond jusqu'à 200 000 œufs non embryonnés. Ceux-ci, pendant deux semaines, selon les conditions climatiques, s'embryonnent et contiennent une larve infestante (L2). Pendant plusieurs années (environ deux ans), les œufs vont résister grâce à leur coque et se fixer sur les végétaux, les doigts... Le cycle se fait dans l'organisme du chien. Les parasites adultes se trouvent dans les déjections des chiens. L'homme se contamine en absorbant les œufs embryonnés ou les larves [1]. Les jeunes enfants se contaminent en portant à la bouche la terre ou le sable souillés par les déjections.

HISTORIQUE

La toxocarose oculaire chez l'homme est une maladie reconnue seulement depuis cinquante ans.

John *et al.*, en 1771, furent les premiers à décrire la possibilité d'infestation oculaire par un nématode puis Nordmann en 1832 observa deux filaires dans un cristallin [4]. On doit l'identification de ces nématodes à Wilder en 1950. Nichols, en 1956, identifia la larve de *Toxocara canis* sur les mêmes lames que Wilder (dans quatre yeux sur cinq) [5]. L'auteur donna la description de la larve de *Toxocara cati* chez la souris plutôt que chez l'homme, ayant beaucoup plus de matériel histopathologique pour enseigner.

Épidémiologie

La séroprévalence est estimée à 37 % en milieu rural et entre 2 % et 5 % en milieu urbain. Dans la région jurassienne, le taux est de 6,3 % avec une limite à 80 unités (9 % à 50 unités) [11]. Dans les pays tropicaux, elle est de 86 % chez les enfants de moins de quinze ans à Sainte Lucie et 92,8 % chez l'adulte à la Réunion [13]. Les critères de seuil de positivité varient selon les pays, mais la grande majorité des études épidémiologiques retrouvent une séroprévalence plus élevée dans les villages en milieu agricole que dans les villes. En outre, les personnes qui se nourrissent de viandes peu cuites et celles qui se fournissent en lait et viande de ferme présentent des taux d'anticorps plus élevés.

La grande majorité des médecins estiment ne pas avoir ou avoir peu de patients atteints de toxocarose, même dans une région comme le Jura où le taux de séroprévalence est élevé.

La séroprévalence chez les hôtes définitifs varie entre 6 % et 10 % chez le chien, est de 43 % chez le renard, 28 % chez les campagnols et 12 % des bovins.

La larve de *Toxocara* se trouve dans les sols urbains, parcs ou jardins publics (10 %), et dans les sols ruraux (32 %). L'incidence chez les chiots est estimée entre 32 % (Londres) et 98 % (Ohio). Le facteur de risque le plus connu pour l'homme est un contact répété avec les chiens. Cependant, certains patients n'ont eu aucun contact animal et la contamination est due à l'ingestion d'aliments souillés par une terre contaminée par les larves de *Toxocara*. Il faut être prudent dans l'interprétation d'un test ELISA positif puisque, dans certaines régions, les porteurs sains sont très nombreux. Ainsi, sur l'île de la Réunion, chez trois cent quatre-vingt-sept enfants de moins de quinze ans, 92,8 % étaient séropositifs (*western blot*) sans aucun symptôme [12]. Pollard retrouvait 90 % de patients positifs en ELISA chez quarante et un patients suspects de toxocarose oculaire (titre ELISA : 1:16) ; un d'entre eux avait un rétinoblastome diagnostiqué lors de l'énucléation [14]. Il est donc de la plus grande importance de ne jamais éliminer d'emblée le diagnostic différentiel de rétinoblastome devant une sérologie à *Toxocara* positive, particulièrement dans les régions de haute séroprévalence.

La prévalence de la toxocarose oculaire est faible les anciennes publications font état d'une affection rare [1, 2, 11] ; ces études sont peu nombreuses en dépit de la gravité de l'affection. La publication de Brown *et al.* en 1970 rapporte quatre cent trois cas de toxocarose oculaire dans soixante-treize publications de dix-neuf pays. Il faut attendre 2003 pour que Yokoi *et al.* publient le chiffre de 3,2 % de toxocarose parmi mille trois cent un cas d'uvéites au Japon [6]. Une étude américaine rapporte une prévalence d'un cas pour mille personnes en 1987 [7], sans mentionner la séroprévalence dans la population d'Alabama ; cette estimation paraît élevée par rapport aux études en Europe de l'Ouest. L'analyse de l'étude de Rogers en 1996, dans une région de Liverpool, confirme la rareté de cette affection chez les enfants en Europe. Le taux de malvoyance y était de dix-huit pour 10 000 habitants ; l'analyse de cent quatre-vingt-dix-neuf dossiers ne retrouvait que trois enfants atteints de toxocarose oculaire et ce sur une période de vingt ans [8]. Holland *et al.*, en 1995, ne retrouvaient aucun cas de toxocarose parmi deux mille cent-vingt-neuf écoliers, dont 31 % avaient une sérologie négative [9]. En 2004, Good *et al.* [10] confirmaient un chiffre faible de 9,7 cas pour 100 000 personnes, les patients vivant dans des régions de climat plus humide.

Dans notre région du sud-ouest de la France, sur douze ans (1996-2008), nous avons eu vingt patients atteints de toxocarose oculaire. Dans le même temps, trois mille cinq cent douze patients ont été examinés pour uvéites postérieure et intermédiaire (soit 0,57 % de cas de toxocarose dans cette population de patients). En dépit d'une haute exposition au parasite (données de séroprévalence) comme dans l'île de la Réunion, l'atteinte oculaire reste rare [12] — il peut toutefois s'agir d'un manque de moyens diagnostiques ou d'une absence d'informations publiées.

L'âge moyen de survenue de la toxocarose oculaire se situe vers six ans (deux ans à quatorze ans), mais la revue de la littérature fait état de cas cliniques chez des patients de plus de soixante-dix ans. L'infestation semble majeure en dessous de quatre ans. Dans les cas publiés avant 1970, la moyenne d'âge est de cinq à sept ans [11] ; dans les études les plus récentes, la moyenne s'est déplacée vers seize ans. Chez les adultes, la revue des publications ne permet pas de dire s'il s'agit de cas d'inflammation récente ou chronique. Une étude japonaise rapporte uniquement des atteintes chez l'adulte [5]. Une explication possible pour cette tranche d'âge (adultes jeunes) est la consommation de viande peu cuite au Japon.

En dehors de quelques rares cas, la toxocarose oculaire est une maladie unilatérale (9 % d'atteinte bilatérale).

LA TOXOCAROSE OCULAIRE

- Uvéite intermédiaire ou postérieure unilatérale.
- Plus fréquente chez l'enfant ou le jeune adulte, mais peut être observée à tout âge.
- Pas de manifestations systémiques.
- Tractions vitréorétiniennes majeures.
- Diagnostic différentiel comportant le rétinoblastome.
- Diagnostic reposant sur l'étude immunohistochimique de l'humeur aqueuse et/ou du vitré.
- Corticothérapie nécessaire.
- Traitement chirurgical vitréorétinien : élimination des antigènes parasitaires et réduction des tractions vitréorétiniennes.
- Pronostic sévère.
- Mesures épidémiologiques préventives : hygiène et traitements antiparasitaires des animaux domestiques.

Histopathologie

HISTOPATHOLOGIE CHEZ L'HOMME

La larve de *Toxocara canis* produit une réaction immunologique de type éosinophilique avec formation d'un abcès à cellules éosinophiles [15]. Secondairement, une réaction granulomateuse apparaît, comprenant des éosinophiles, des cellules géantes épithélioïdes et des lymphocytes. À un stade évolué, les lésions sont formées de cellules épithélioïdes et d'un tissu fibreux dense. La taille de la réaction inflammatoire est plus importante que la taille de la larve. Lorsque les lésions sont très anciennes, il peut arriver qu'on ne retrouve plus aucune larve, du fait de sa destruction ou de sa migration jusqu'à un nouveau site ; elle laisse derrière elle des antigènes à l'origine de la poursuite de l'activité inflammatoire. Lyness *et al.* (1987) ont pu prouver la migration de la larve de *Toxocara canis* par un traceur [16].

Il semble que le segment antérieur reste indemne d'inflammation. Une complication de cataracte reste occasionnelle mais peut se produire lors de la rupture de la capsule postérieure par la larve. Les abcès à éosinophiles sont situés sous la rétine interne, dans les plis rétiniens ainsi que dans les travées vitréennes. Les hémorragies intravitréennes et rétiniennes sont fréquentes.

Un granulome à cellules éosinophiles est la lésion caractéristique de la toxocarose oculaire.

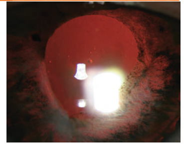
Ces abcès sont enveloppés de cellules épithélioïdes, occasionnellement de cellules géantes et de tissu inflammatoire infiltré par des éosinophiles, des lymphocytes et des cellules plasmatiques, fréquemment multinucléées. La proportion de chaque type cellulaire semble être liée au stade de digestion de la larve.

Les larves pénètrent par les vaisseaux choroïdiens, ce qui peut expliquer la possibilité de formation d'un granulome unique rétinien.

À un stade évolué, seules les cicatrices fibreuses prédominent.

La présence de la larve dans les lames histologiques n'est pratiquement jamais retrouvée, puisqu'il faudrait reconstituer des sections de 18 µm à 20 µm pour la retrouver et qu'elle est souvent digérée. Le diagnostic présomptif de toxocarose oculaire se fait sur l'aspect des lésions inflammatoires. La lésion la plus souvent trouvée dans les tissus énucléés est une inflammation vitréenne chronique scléreuse associée à un décollement de rétine secondaire [17].

Un matériel amorphe autour de la larve, nommé « phénomène d'Hoeppli », est retrouvé dans les organes lors d'un syndrome de *larva migrans*. Cette réaction n'est pas spécifique de *T. canis* mais est



rencontrée dans plusieurs infections parasitaires, à l'origine d'une même réaction éosinophilique. Rockey a observé que les cellules éosinophiles adhèrent étroitement à la paroi de la larve et a retrouvé dans l'humeur aqueuse des facteurs d'adhérence à la paroi de la larve sur les cellules éosinophiles. Des facteurs de cytotoxicité du parasite en culture (IgE, IgG, complément, facteurs chimiotactiques éosinophiles, histamine) sont retrouvés en culture cellulaire. La présence des IgE dans l'humeur aqueuse correspond à une forte concentration d'éosinophiles dans les infiltrats inflammatoires après infestation intraoculaire d'une seule larve de stade 2 [18].

Les analyses immunohistopathologiques confortent l'idée que l'absence de la larve dans les tissus est due à la réaction inflammatoire induite par les antigènes de surface. L'hypothèse d'une production locale d'anticorps est corroborée par l'observation de titres d'anticorps dans le vitré et l'humeur aqueuse beaucoup plus importants que dans le sérum [2, 20, 19], par la présence d'un infiltrat de cellules plasmatiques et par la présence de taux d'anticorps anti-*T. canis* sériques quatre fois moins importants dans un syndrome de larva migrans que dans une toxocarose oculaire. Enfin, un coefficient de Goldmann-Witmer supérieur à 4 signe une production locale d'anticorps [20]. Il correspond à : $\frac{X}{Y}$,

$$\text{avec } X = \frac{\text{Anticorps spécifiques présents dans l'humeur aqueuse ou le vitré}}{\text{Taux global d'IgG contenues dans l'humeur aqueuse ou le vitré}},$$

$$\text{et } Y = \frac{\text{Anticorps spécifiques HA ou HV sériques}}{\text{Taux global d'IgG sériques}}.$$

L'existence d'une synthèse locale d'IgE spécifiques dans le liquide de vitrectomie semble être spécifique de la toxocarose [21]. Celle-ci n'est pas retrouvée dans la toxoplasmose oculaire [22].

HISTOPATHOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Chez la souris infectée par *T. canis*, les lésions ont été retrouvées principalement au pôle postérieur puis dans la périphérie rétinienne ainsi que dans le vitré. Les données histologiques concernent des pièces anatomiques d'yeux de souris examinés entre le sixième et le soixante-troisième jour après ingestion de mille cinq cents œufs de *T. canis*. Les auteurs ont noté des lésions de vascularites rétiniennes occlusives, des hémorragies superficielles et profondes envahissant l'espace rétinien ou sous-rétinien. Des micro-infarcissements rétiniens apparaissent au cours de l'évolution. Des infiltrats cellulaires non granulomateux (lymphocytes et cellules plasmatiques) sont retrouvés au niveau de l'uvée antérieure et de la pars plana, matérialisés par un infiltrat de polynucléaires dans les treize premiers jours. Le vitré participe à l'inflammation. Les infiltrats sont principalement formés de lymphocytes et de cellules hémorragiques. Les macrophages intravitréens contiennent des débris cellulaires de globules rouges et des débris mélaniques. Une réponse granulomateuse reste rare, à l'exception d'une lésion orbitaire qui a été retrouvée lorsque les pièces anatomopathologiques avaient été prélevées au-delà du sixième jour. Aucune cellule éosinophile n'a été observée à un quelconque stade de l'inflammation. L'atteinte du nerf optique reste rare [23].

Chez les gerbilles, une infection par *T. canis* produit 95 % d'hémorragies choroïdiennes, 55 % d'hémorragies rétiniennes, 45 % d'hémorragies de type « ketchup » et 5 % d'hémorragies vitréennes. Les larves ont été vues dans 80 % des yeux. Les lésions sont de type exsudatives (70 %) et de type inflammatoire (24 %), situées au niveau des parois vasculaires (lésions de vascularites). Aucun cas de lésion granulomateuse ou de décollement de rétine n'a été observé [24].

Ces études soulignent les variations anatomopathologiques selon les espèces.

Les différences avec les résultats chez l'homme peuvent être dues au fait que les lésions sont décrites à un stade précoce de l'infection. Chez l'homme, les lésions décrites correspondent à plusieurs années d'évolution.

Aspects cliniques

Le plus souvent, l'enfant se contamine par ingestion d'aliments souillés. Les larves sont libérées dans l'intestin et migrent dans différents organes, dont l'œil, où elles peuvent survivre plusieurs années. La migration de ces larves est à l'origine d'un syndrome général dénommé *larva migrans* viscérale. La plupart du temps, l'infection est asymptomatique puisque les études sérologiques retrouvent des enfants immunisés sans manifestations cliniques. Le développement de la larve est incomplet chez l'homme : celle-ci reste bloquée au stade 2 (L2) sans jamais devenir adulte. La recherche des larves dans les selles est inutile.

FORMES SYSTÉMIQUES

Le syndrome de *larva migrans* viscérale, ou toxocarose viscérale, associe des signes généraux (asthénie, fièvre, amaigrissement), des signes cutanés (urticaire, prurigo…), une hépatomégalie, des œdèmes des membres inférieurs, des signes pulmonaires (syndrome de Loeffler), des troubles digestifs. Cette forme se voit surtout chez les enfants qui se contaminent par géophagie (ingestion d'œufs embryonnés dans le milieu extérieur) ou qui ont des contacts intimes avec un chiot.

L'infection chronique conduit à une asthénie, un amaigrissement, des troubles du sommeil, une toux chronique avec des « sibilants » à l'auscultation.

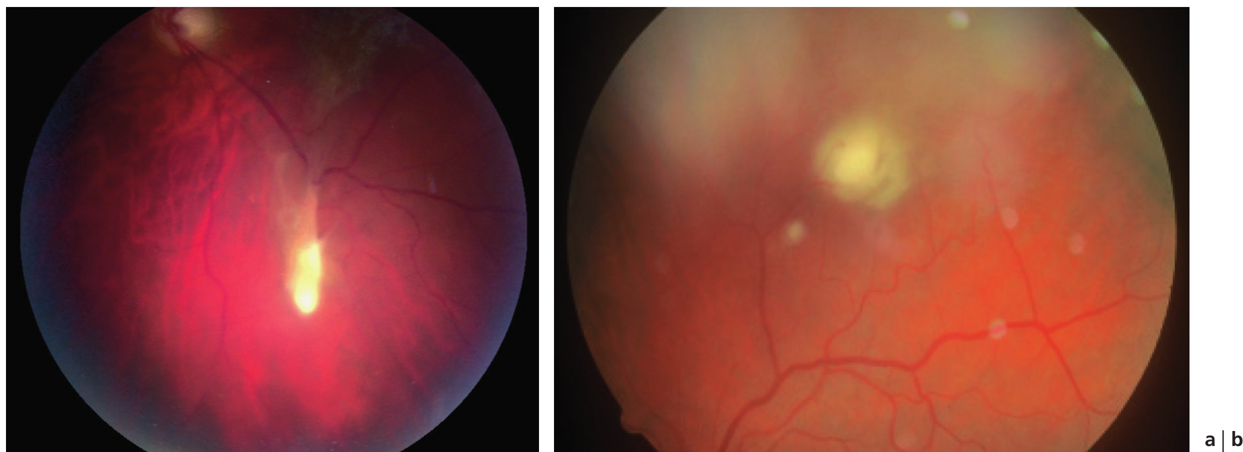
La toxocarose neurologique est due à une infection du système nerveux central ; elle est rare et se traduit par une méningo-encéphalite, une épilepsie, une myélite, une méningoradiculite. Des cas de méningite à éosinophiles ont été rapportés.

La toxocarose oculaire est due à une seule larve le plus souvent. L'atteinte est donc unilatérale dans la majorité des cas.

UVÉITE DUE À *TOXOCARA*

GRANULOME DU PÔLE POSTÉRIEUR

Le granulome du pôle postérieur du jeune enfant de sept ans (extrêmes : deux ans, trente et un ans) est le cas le plus fréquemment rencontré [1, 5]. Il est dû à l'enkystement de la larve au stade 2 dans la choroïde. La lésion en elle-même est bien circonscrite, blanche ou grise, de trois quarts à deux ou trois diamètres papillaires d'épaisseur. La lésion est surélevée. Le diamètre de cette lésion est en général d'un à deux diamètres papillaires (fig. 18-1). La localisation du granulome peut être juxtapapillaire, subfovéale. Une zone plus sombre en forme de « croissant » est parfois visible ; elle correspondrait à la présence de la larve. La lésion peut être très importante, produisant une leucocorie. Ces lésions sont fréquemment associées à une importante inflammation vitréenne, donnant un tableau d'endophtalmie, liée à la présence d'antigènes de la



a | b

Fig. 18-1 ***Granulome pré-rétinien.*** **a.** *Granulome blanc avec plis rétiniens radiaires chez un homme de trente-cinq ans.* **b.** *Granulome prérétinien associé à un décollement de rétine chez un jeune homme de vingt-cinq ans.*
(Archives du professeur A. Mathis, CHU de Toulouse-Rangueil.)

larve morte de *Toxocara*, hautement immunogènes. Cet aspect fait évoquer le diagnostic différentiel de rétinoblastome, de pseudogliome ou de maladie de Coats [1].

GRANULOMES PÉRIPHÉRIQUES

Les granulomes périphériques sont liés à la présence de la larve dans la vascularisation périphérique. Les granulomes sont blancs, en relief, souvent pré-équatoriaux, bilatéraux et asymétriques, pouvant être confondu avec une pars planite (fig. 18-2). La présence de plis rétiniens dirigés vers le pôle postérieur aide au diagnostic. Une hyalite minime peut être associée [26].

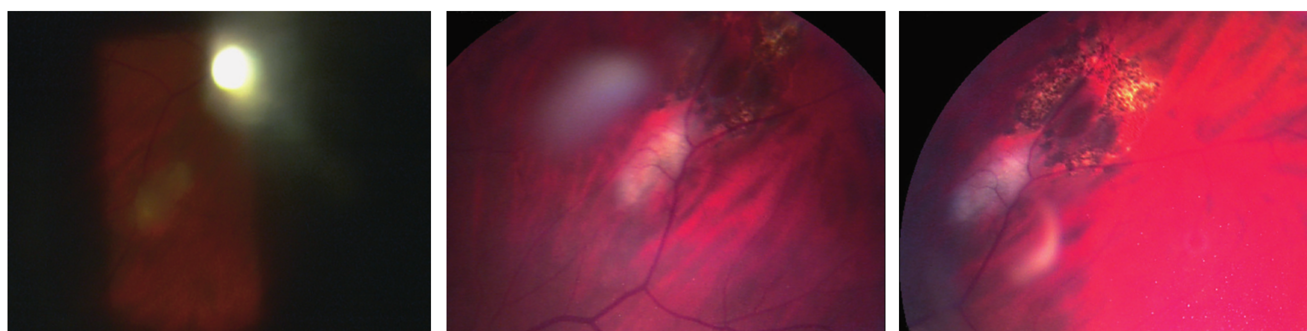
ENDOPHTALMIE CHRONIQUE

L'association des deux présentations peut aboutir à un tableau d'endophtalmie chronique [5]. L'atteinte est presque toujours unilatérale, l'accès au fond d'œil difficile. L'œil est calme, le patient se plaint très peu de douleurs, ce qui contraste avec cette inflammation vitréenne dense [26, 28]. Un décollement de rétine est fréquemment associé ainsi qu'une fine réaction inflammatoire de chambre antérieure, des synéchies iridocristalliniennes et une membrane cyclitique partant du sommet du décollement jusqu'à la capsule postérieure du cristallin. Un hypopion a été observé dans ces cas sévères et chroniques [30].

PARS PLANITE, UVÉITE INTERMÉDIAIRE

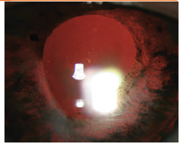
Un tableau de pars planite et/ou d'uvéite intermédiaire se rencontre chez les jeunes adultes, comportant des opacités rondes, confluentes en plages à la pars plana (*snowballs*), du vitré périphérique [31, 32]. Le diagnostic est évoqué devant la visualisation de lignes fibreuses associées à une hyalite plus ou moins dense et/ou à un décollement séreux rétinien partant de la périphérie et masquant un granulome sous-jacent. Hogan *et al.* ont rapporté l'analyse histologique d'un enfant atteint de pars planite [33] : une larve de *Toxocara* était retrouvée dans la périphérie rétinienne ainsi qu'une inflammation éosinophilique dans le vitré des deux yeux ; à partir de cette observation, les auteurs concluaient qu'une toxocarose ne pouvait pas être une cause de pars planite unilatérale. Wilkinson *et al.* retrouvent 44 % d'atteinte rétinienne périphérique.

Dans sa forme chronique, l'uvéite intermédiaire forme un tableau déroutant où seuls les prélèvements intraoculaires viennent apporter le diagnostic [2, 5], puisqu'une sérologie sanguine négative n'élimine pas le diagnostic [5]. Il s'agit d'une forme peu connue. Une uvéite intermédiaire avec œdème maculaire est possible. Perkins a retrouvé cinq cas de toxocarose (10 %) chez cent cinquante enfants porteurs d'une uvéite postérieure [28]. Dans notre série de vingt patients, deux d'entre eux avaient une uvéite intermédiaire bilatérale révélée par un œdème maculaire cystoïde (fig. 18-3).

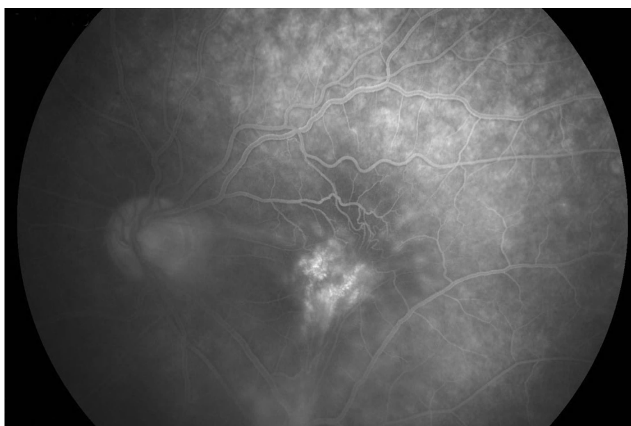


a | b | c

Fig. 18-2 ***Granulome périphérique.*** **a.** *Aspect d'« œufs de fourmis » à la pars plana.* **b.** et **c.** *Granulome de deux diamètres papillaires intrarétinien, voisin d'une lésion ancienne cicatricielle avec plis radiaires vers le pôle postérieur.*







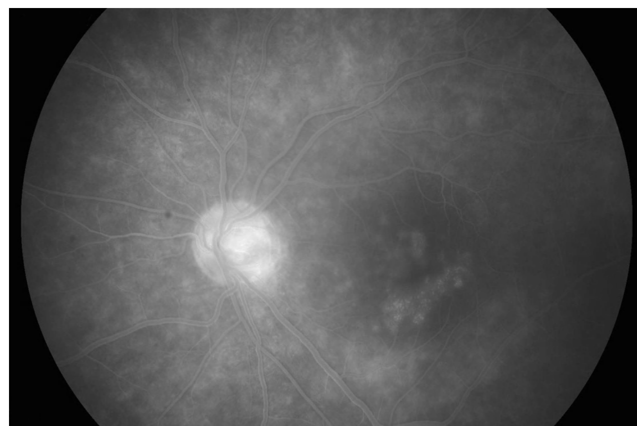


Fig. 18-3 ***Uvéite intermédiaire chez un homme de quarante ans, chasseur et bûcheron des Pyrénées.*** **a.** *Tableau d'uvéite intermédiaire compliquée de membrane épirétinienne avec œdème maculaire cystoïde.* Western blot à Toxocara *: positif sur l'humeur aqueuse et le liquide de vitrectomie.* **b.** *Un an après corticothérapie per os, persistance d'une membrane épimaculaire et d'un œdème maculaire cystoïde.* **c.** *Récidive six mois après vitrectomie et pelage de membrane épimaculaire.*

Le diagnostic est confirmé par la biopsie [26, 32, 34, 35], notamment par la présence d'une réaction inflammatoire avec cellules épithélioïdes ainsi qu'un titre d'anticorps élevé (1:64) dans le cas rapporté par Foster *et al.* [36].

FORMES CLINIQUES RARES

Nous avons eu un cas de sclérite antérieure avec kératite limbique (fig. 18-4).

Des formes cliniques rares ont été rapportées : granulome de la tête du nerf optique (fig. 18-5), kératite, névrite optique, migration larvaire dans la chambre antérieure [32, 35].

COMPLICATIONS

La conséquence de l'inflammation intravitréenne est la formation d'une contraction vitréenne avec tractions rétiniennes et décollement de rétine (fig. 18-6 et 18-7). Une membrane cyclitique peut se former dans le vitré antérieur et au-dessus de la hyaloïde antérieure, pouvant produire un décollement du corps ciliaire et de la choroïde antérieure. On observe un tableau d'uvéite antérieure avec précipités granulomateux lorsque l'atteinte inflammatoire du segment postérieur est majeure. Une hypotonie chronique voire une phtise sont possibles. La chronicité de l'inflammation est étonnante puisqu'elle peut conduire à des baisses d'acuité peu symptomatiques. Chez l'enfant, elle peut être attribuée à une amblyopie strabique.

Diagnostic

APPORT DES TECHNIQUES BIOLOGIQUES

Le test sérologique ELISA est utilisé en routine pour corroborer les impressions cliniques, puisque la mise en évidence de la larve est le plus souvent impossible (tableau 18-I). Ce test, introduit par Pollard *et al.* en 1979 [14], repose sur un antigène excrété-sécrété de la larve de *Toxocara* (ou exoantigène, mis en évidence par Cypress en 1977 [37]) utilisé *in vitro* ; il présente une sensibilité et une spécificité proche de 90 % [38, 39]. Il reste donc 10 % de patients séronégatifs pour lesquels les diagnostics différentiels sont à considérer — sans toutefois oublier qu'il existe des cas de toxocarose oculaire dont la sérologie est négative : dans une série de dix-sept patients, Schantz trouve une sérologie négative chez six d'entre eux (35 %) [38], il ne s'agissait toutefois pas exactement de la même méthode que Pollard *et al.* ; d'autres auteurs ont publié des cas de toxocarose oculaire prouvée histologiquement dont les titres sérologiques en ELISA étaient inférieurs à 1:2 dilution [14, 41-43].

La recherche d'anticorps spécifiques dans les liquides intraoculaires par les techniques immunologiques a été une aide précieuse.

La ponction de chambre antérieure permet la recherche d'anticorps spécifiques et donne une bonne orientation [44]. En 1979, la technique ELISA fut mise au point, mais des réactions croisées avec d'autres helminthiases furent constatées. Brasseur *et al.* constataient

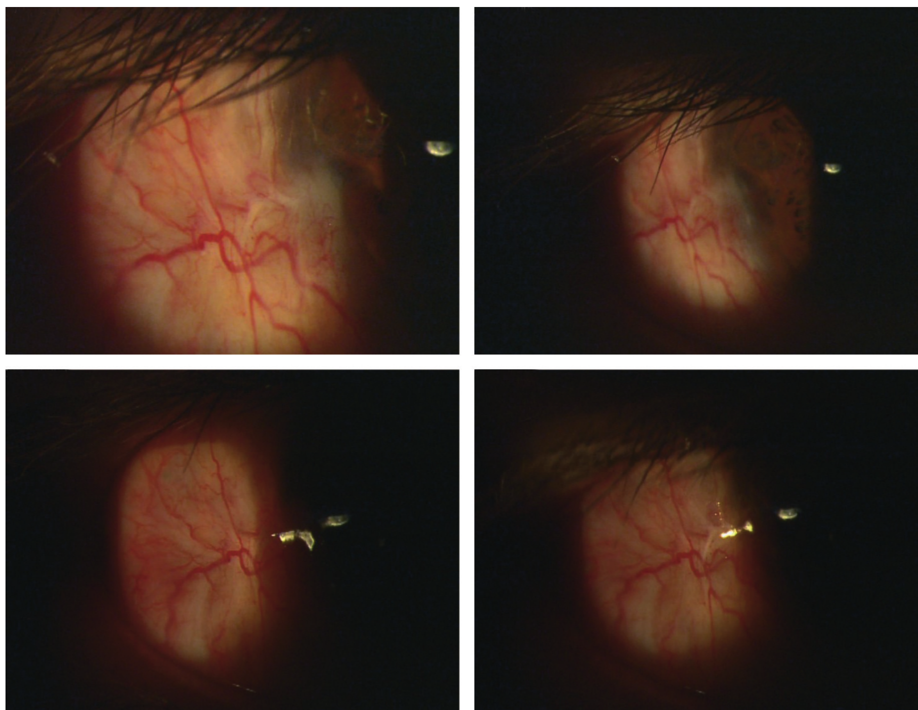


Fig. 18-4 ***Tableau de sclérokératite.*** Western blot à Toxocara : *positif sur l'humeur aqueuse. Biopsie épisclérale : granulome à cellules éosinophiles et épithélioïdes, fibrose. Résolution sous corticothérapie per os à 1 mg/kg par jour et doses dégressives sur six mois.*

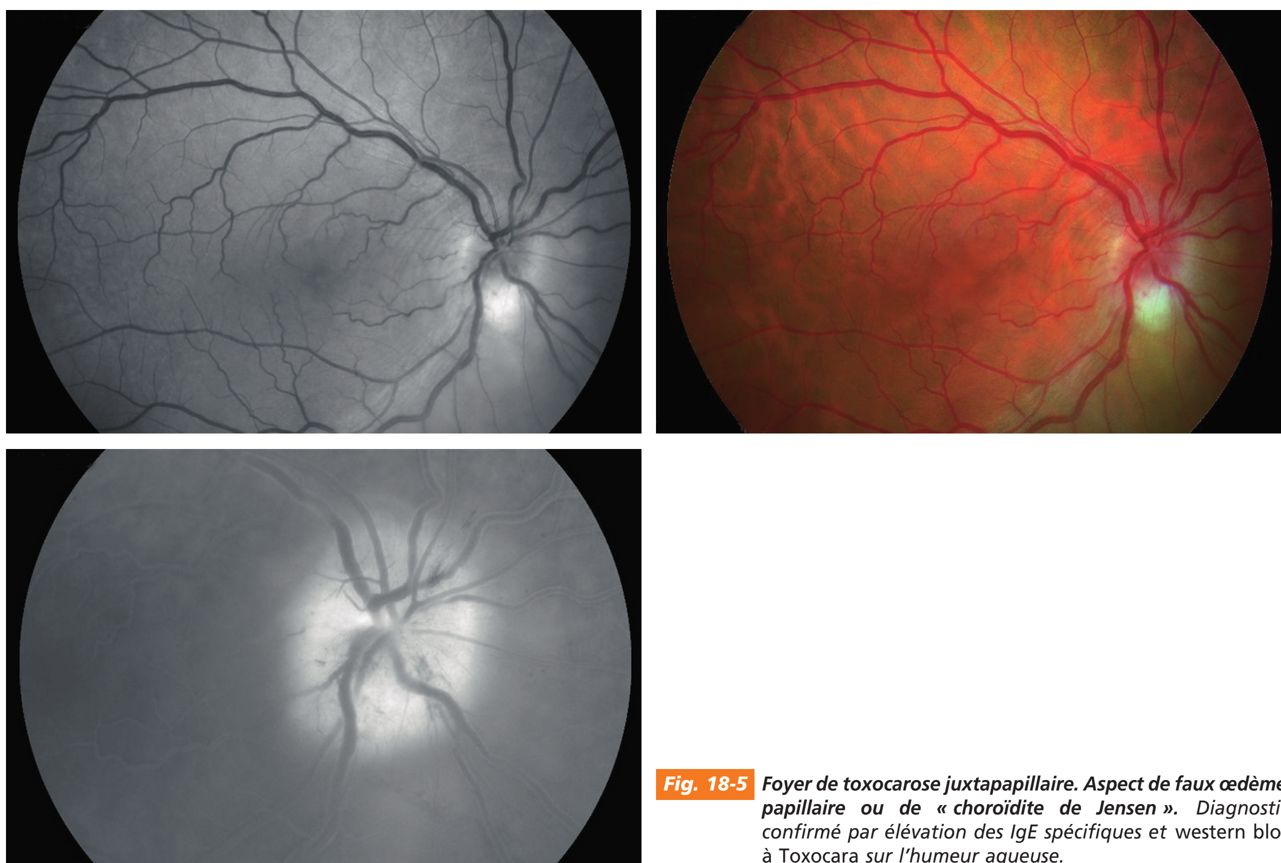


Fig. 18-5 ***Foyer de toxocarose juxtapapillaire. Aspect de faux œdème papillaire ou de « choroïdite de Jensen ».*** *Diagnostic confirmé par élévation des IgE spécifiques et* western blot à Toxocara *sur l'humeur aqueuse.*

une présence d'anticorps anti-*Toxocara* plus importante dans l'humeur aqueuse que dans le sérum [2, 44], spécifiquement de type IgE [2, 49]. Magnaval *et al.*, en 1991, décrivent une technique d'aide au diagnostic par *western blot* [46]. La positivité des fractions de faible poids moléculaire s'est avérée corrélée avec la toxocarose (24/28/30/35 kDa). Un *western blot* peut rester positif une dizaine

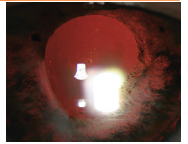




Fig. 18-6 ***Décollement de rétine tractionnel secondaire à un foyer de toxocarose localisé en périphérie inférieure.***

d'années chez des patients guéris. Magnaval *et al.*, en 2002, soulignaient la possibilité de détecter des anticorps dans l'humeur aqueuse alors que la sérologie sanguine était négative [47]. La recherche dans le liquide vitréen peut aider au diagnostic. Ainsi, Yoshida *et al.* trouvèrent chez vingt-deux patients atteints d'uvéites postérieures idiopathiques, 50 % de positivité dans l'humeur vitrée [5, 48]. Dans l'étude de Yokoi [5], quinze cas avaient une sérologie sanguine et dans l'humeur vitrée positive ; dix cas étaient positifs uniquement dans le sérum ; huit cas étaient positifs uniquement dans les liquides intraoculaires. Il est donc important de combiner toutes les techniques en vue du diagnostic positif. Plusieurs points demeurent en suspens : les techniques sont-elles suffisamment standardisées entre les laboratoires ? quelles sont les « valeurs normales », notamment pour ceux atteints de toxocarose sans invasion oculaire, pour ceux atteints récemment de toxocarose oculaire ou pour les formes chroniques oculaires ?

Il existe des tests biologiques non spécifiques : la recherche d'une hyperéosinophilie sanguine en l'absence d'un contexte allergique ou d'une autre parasitose intestinale conforte le diagnostic d'infection par *Toxocara* sp. [2]. Beaver *et al.* soulignent l'absence d'éosinophilie sanguine dans une observation de toxocarose oculaire sans syndrome de *larva migrans* systémique [49].

APPORT DES TECHNIQUES D'IMAGERIE

Les examens complémentaires comme la radiographie, la tomodensitométrie et l'échographie peuvent apporter des arguments supplémentaires.

À l'échographie, on recherchera une masse hautement réflective, la présence de membranes vitréennes partant de la masse en direction du pôle postérieur et la présence d'un décollement de rétine tractionnel ou de plis rétiniens (fig. 18-8) [51]. En OCT, on cherchera un décollement séreux du neuroépithélium.

La tomodensitométrie, même si elle permet de trouver des calcifications, ne permet pas de faire un diagnostic différentiel de rétinoblastome [52]. Certains auteurs ont décrit un aspect de microphtalmie secondaire à une fibrose sclérale ; aucun de ces patients n'avait de calcifications. Ces auteurs soulignaient le fait que des calcifications peuvent être trouvées dans beaucoup de phtises de diverses causes [53].

Tableau 18-I – Diagnostic de la toxocarose oculaire.

Interrogatoire	Géophagie Mode de vie rural, consommation de légumes de jardins non clôturés, chasse, contact avec des chiens de chenil Hérédité de malvoyance familiale (*diagnostic différentiel du rétinoblastome*) Âge (*diagnostic différentiel du rétinoblastome*)
Sérologie sanguine	Test ELISA
Ponction d'humeur aqueuse	Recherche d'IgE Coefficient de Goldmann-Witmer *Western blot* Dosage de la LDH (*diagnostic différentiel du rétinoblastome*)
Ponction du vitré	Recherche d'IgE, éosinophilie *Western blot* Dosage de la LDH
Ponction du liquide sous-rétinien en cas de décollement	Recherche d'IgE, éosinophilie *Western blot* Dosage de la LDH
Tomodensitométrie orbitaire	Recherche de calcifications (*diagnostic différentiel du rétinoblastome*)
Échographie B (UBM)	Masse solide hautement réflective Membranes vitréennes partant de la masse en direction du pôle postérieur Décollement de rétine ou plis rétiniens partant de la masse en direction du pôle postérieur

Diagnostic différentiel

Une leucocorie ou un granulome blanc avec des signes d'endophtalmie peuvent simuler un rétinoblastome endophytique ou un rétinoblastome isolé (tableau 18-II). Chez l'enfant de moins de cinq ans, la présence d'une masse blanche ou d'opacités blanches périphériques doit faire éliminer un rétinoblastome. Il faudra examiner la réaction inflammatoire vitréenne qui peut, dans ce cas, comporter des éclats calcifiés biréfringents, nacrés, situés soit dans une poche en regard de la tumeur soit dans tout le vitré. La présence de tractions vitréorétiniennes et de signes inflammatoires est plus fréquente dans la toxocarose. Dans le département du Wills Eye Hospital de Philadelphie, parmi cinq cents patients adressés en oncologie pour suspicion de rétinoblastome [54], 58 % ont eu un diagnostic positif de rétinoblastome, 16 % avaient une toxocarose, 28 % avaient une hyperplasie du vitré primitif et 16 % une maladie de Coats. Généralement, les enfants atteints de rétinoblastome sont plus jeunes que ceux atteints de toxocarose. Le corps vitré est habituellement clair et l'histoire familiale peut aider au diagnostic. Le diagnostic différentiel se fait à l'aide de la radiographie orbitaire, l'échographie en mode B et des imageries au scanner et à l'IRM à la recherche de calcifications, même si celles-ci ne sont pas pathognomoniques. L'angiographie peut aussi aider au diagnostic. Lorsque le diagnostic est difficile, la ponction

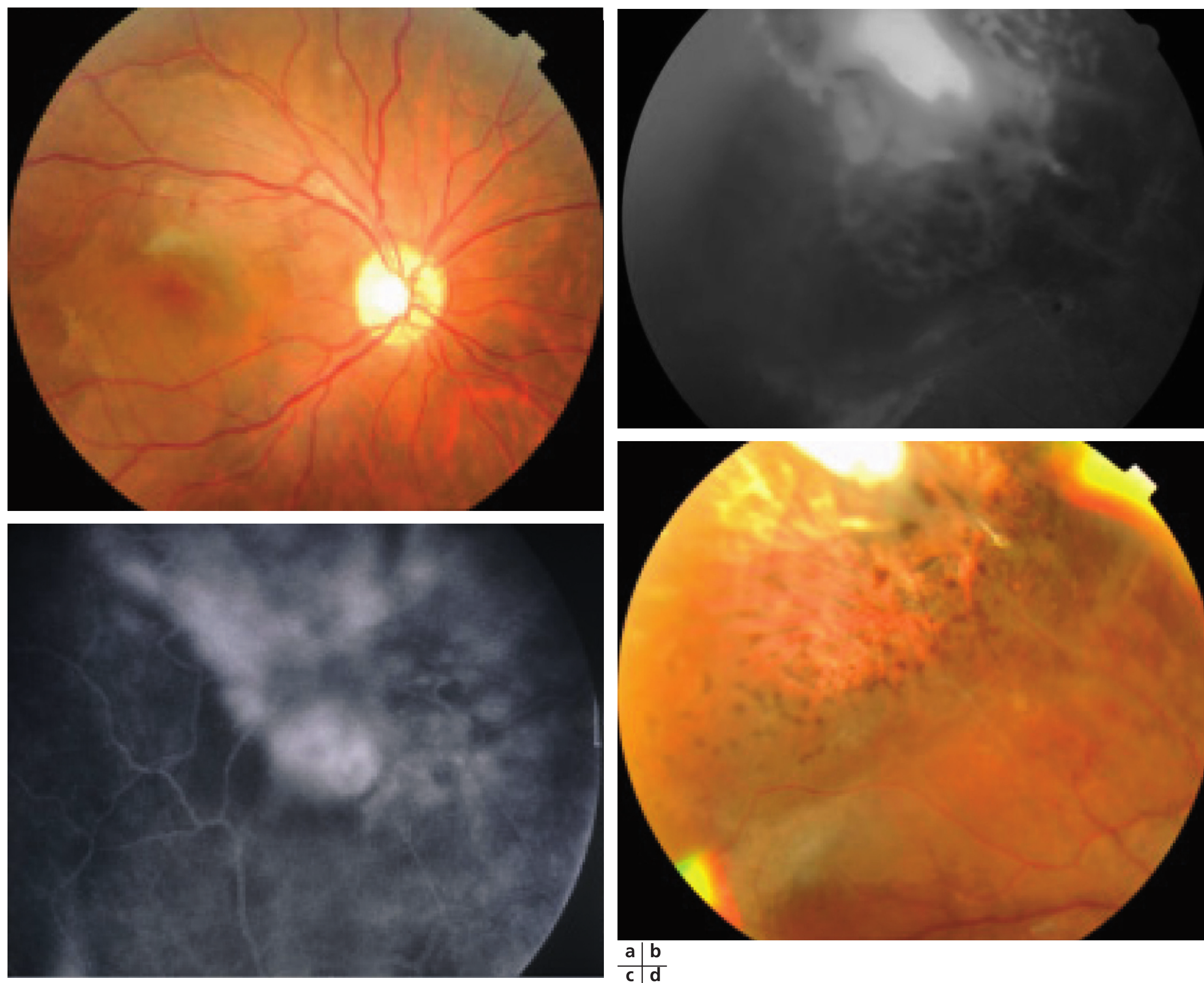


Fig. 18-7 ***Granulome compliqué de décollement de rétine.*** **a.**, **b.** *et* **c.** *Décollement de rétine temporal et du pôle postérieur. Présence d'un granulome périphérique avec déchirure rétinienne.* **d.** *Aspect cicatriciel après cryothérapie-indentation.*
(Clichés du docteur F. Nehili, CHU d'Oran.)

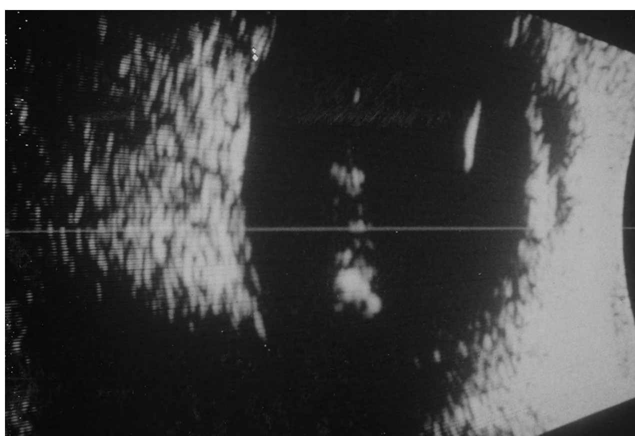


Fig. 18-8 ***Image du granulome hautement réflectif.***
(Cliché du professeur A. Mathis, CHU de Toulouse-Rangueil.)

de l'humeur aqueuse doit être réalisée pour un test immunologique et une analyse cytologique.

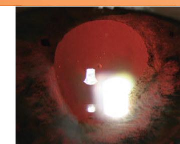
Le rapport $LDH_{humeur\ aqueuse}/LDH_{sérum}$ est plus élevé dans la toxocarose oculaire que dans le rétinoblastome et le rapport pour la phosphoglucose isomérase serait supérieur à 2 dans les yeux atteints de rétinoblastome.

L'âge moyen de survenue habituel de la toxocarose est sept ou huit ans tandis que l'âge moyen de survenue d'un rétinoblastome est de vingt-deux ou vingt-quatre mois. La taille d'un rétinoblastome augmente, contrairement à celle d'un granulome dû à *Toxocara*.

Une hyperplasie du vitré primitif est unilatérale, congénitale et associée à une microphtalmie.

La rétinopathie des prématurés est souvent bilatérale, retrouvée avec une histoire de prématurité et de faible poids de naissance. Il existe des membranes en périphérie du vitré antérieur.

La vitréorétinopathie exsudative familiale est bilatérale et associée à des membranes fibrovasculaires proliférantes en périphérie rétinienne.



La fibroplasie rétrolentale est bilatérale, caractérisée par des anomalies vasculaires dans un contexte de pathologie autosomique dominante.

La maladie de Coats est unilatérale et atteint surtout les hommes jeunes. Elle se compose d'une masse blanche sous-rétinienne, de télangiectasies et d'exsudats lipidiques sans formation de membrane épirétinienne.

Tableau 18-II – Diagnostic différentiel de la toxocarose oculaire.

Pathologie non inflammatoire	Rétinoblastome Maladie de Coats Hyperplasie du vitré primitif Rétinopathie des prématurés Fibroplasie rétrolentale Rétinopathie exsudative vitréorétinienne familiale
Pathologie inflammatoire	Toxoplasmose Pars planite Uvéites postérieures Uvéopapillite Endophtalmie

Traitement

TRAITEMENT MÉDICAL

TOXOCAROSE VISCÉRALE

La toxocarose viscérale peut être soignée par diéthylcarbamabazine (*Notézine*) pendant vingt et un jours, en deux cures parfois, ou le mebendazole (*Vermox*), l'albendazole (*Eskazole*) et le thiabendazole (*Mintezole*) [55]. Une corticothérapie est parfois nécessaire quand une inflammation est présente.

TOXOCAROSE OCULAIRE

Concernant la toxocarose oculaire, les avis sont très partagés et les quelques cas traités correspondaient à différents stades de la maladie. La lutte contre l'inflammation se fait par une corticothérapie péri-oculaire, locale et systémique (prednisolone 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour) pendant plusieurs semaines (six semaines), suivie d'une diminution progressive selon les données cliniques comme dans toutes les uvéites postérieures. Un traitement local par collyre corticoïde et cycloplégique est associé en cas de réaction inflammatoire de la chambre antérieure. L'usage des corticoïdes intravitréens prend toute sa place lorsque l'inflammation perdure ou bien au cours de la chirurgie, en amont et en aval de celle-ci, sous contrôle échographique (OCT).

En cas d'échec, les antiparasitaires seront utilisés. Des résolutions ont été décrites : avec le thiabendazole (25 mg/kg par jour en deux prises pendant cinq jours ; maximum 3 g par jour) [56], mais l'effet est cependant imprévisible [57] ; avec l'albendazole (800 mg *per os* deux fois par jour pendant deux semaines chez l'adulte et 400 mg *per os* chez l'enfant [58, 60]), en combinaison avec une corticothérapie ; enfin, avec le mebendazole (100 mg à 200 mg deux fois par jour pendant cinq jours). Les effets secondaires sont une hépatotoxicité, une leucopénie et une alopécie. Les réactions immunoallergiques peuvent être contrôlées par une corticothérapie — il n'y a pas de risque de multiplication du parasite, puisque la larve ne peut se multiplier [59]. Les effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement. Sturchler *et al.* ont décrit une meilleure efficacité de l'albendazole que du mebendazole, avec moins d'effets secondaires [60]. L'albendazole possède un large spectre : trématodes au stade larvaire et adulte, cestodes et nématodes. Cet antiparasitaire se lie à la tubuline du parasite et présente moins de toxicité systémique. La pénétration intraoculaire des antiparasitaires est peu connue. Seul un auteur a retrouvé une quantité de thiabendazole dans l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée à un taux larvicide après administration orale [61].

L'usage des antiparasitaires sans prudence peut conduire à une flambée de l'inflammation, aboutissant à une énucléation. Ces cas dramatiques font partie des communications orales de divers parasitologistes et ophtalmologistes, sans que malheureusement ces communications aient été publiées.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

La vitrectomie à la pars plana et/ou la chirurgie vitréorétinienne est indiquée lorsque l'inflammation persiste malgré un traitement corticoïde de plusieurs semaines ou devant la présence d'un décollement de rétine ou de complications rétinovitréennes avec altération profonde visuelle. Elle permet de réaliser des analyses immunologiques sur les liquides de ponction (sous-rétinien, intravitréen) et, surtout, de diminuer l'inflammation par retrait des antigènes excrétés-sécrétés localement [2, 7]. La vitrectomie permet de diminuer les tractions rétiniennes maculaire et périphérique et d'éviter l'évolution vers la phtyse.

Le traitement des décollements de rétine par déchirures rétiniennes et traction est efficace et doit intervenir pour obtenir une macula « à plat ». En effet, les mauvais résultats visuels sont constatés lorsqu'il existe de façon chronique des plis maculaires avec soulèvement maculaire préopératoire [61].

Prévention

Puisque le traitement de la toxocarose oculaire est long et difficile et ne garantit pas une récupération visuelle suffisante (séquelle maculaire, amblyopie), la prévention de la contamination des enfants est primordiale.

Les recommandations d'avril 1995 de l'association française de normalisation (norme Afnor NF S 54-206) précisent les conditions nécessaires pour l'implantation des bacs à sables :

– implantation et conception : les bacs à sable devront répondre à des critères précis concernant la protection contre l'ensoleillement, l'accessibilité, la protection contre les souillures (clôture), le drainage, la création de parois évitant la contamination par capillarité, la réalisation d'une notice de maintenance pour chaque bac, la mise à disposition des informations concernant l'entretien du bac pour les usagers ;

– entretien régulier : le ratissage du sable, au moins une fois par jour pour enlever les éventuels corps étrangers, le retournement du sable au moins une fois par trimestre, le remplacement ou régénération au moins une fois par an de la totalité du sable, l'examen parasitologique et bactériologique du sable en fonction de la fréquentation, le nettoyage des parois et du fond lors de l'enlèvement. Un système de nettoyage par Stéri-Ondes est aussi utilisé (traitement par micro-ondes).

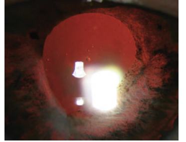
Concernant les animaux domestiques, ils doivent être vermifugés, surtout la première année de leur naissance : deux semaines après leur naissance, puis tous les mois jusqu'à six mois. Par la suite, il est recommandé de donner un vermifuge tous les six mois. Il faut laver les mains des enfants et leur conseiller de ne pas porter leurs doigts à la bouche. De même, il faut conseiller une hygiène draconienne aux chasseurs et une désinfection rigoureuse des chenils. En milieu rural, les excréments des animaux devraient être rassemblés dans un même endroit clôturé pour interdire leur accès aux enfants.

CONCLUSION

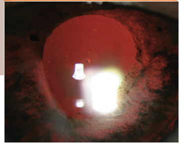
L'infection par *Toxocara canis* est une zoonose très répandue, responsable de malvoyance, dont le diagnostic est essentiellement dépendant de l'observation clinique. La prévention de la contamination des enfants est majeure puisque, dans nos pays, le chien est un animal de compagnie de plus en plus fréquent. Il est primordial d'effectuer des dépistages scolaires puisque le pronostic visuel de la maladie dépend de la rapidité du traitement. La ponction de l'humeur aqueuse avec recherche des anticorps sécrétés doit être préconisée rapidement pour un diagnostic positif. Les analyses immunologiques, les apports de l'imagerie ont été une aide précieuse ces dernières années pour éliminer le diagnostic différentiel de rétinoblastome. L'utilisation des antiparasitaires est encore en évaluation et passe au second plan derrière la corticothérapie locale et systémique, d'autant que les injections intravitréennes de corticoïdes sont devenues courantes dans le traitement des uvéites postérieures. Les progrès de la chirurgie vitréorétinienne ont permis d'avancer dans le diagnostic positif et d'aider au traitement des complications secondaires à l'inflammation chronique vitréenne.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Wilder HC. Nematode endophtalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1951, *55* : 99-109.
[2] Brasseur G, Charlin J-F, Brasseur P *et al*. Toxocarose oculaire. Acquisitions diagnostiques et thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol* 1984, *7* : 221-226.
[3] Okoshi S, Usui M. Experimental studies on Toxocara leonina. VI. Experimental infections of mice, chickens, and earthworms with Toxocara leonina, Toxocara canis and Toxocara cati. *Japan J Veter Sci* 1968, *30* : 151-166.
[4] Jones LT, Jordan LW, SullivanNP. Intra-ocular nematode worms: a report of a case and review of the literature. *Archiv Ophthalmol* 1938, *20* : 1006-1012.
[5] Nichols RL. The etiology of visceral larva migrans. *J Parasitol* 1956, *42* : 349-362.
[6] Yokoi K, Goto H, Sakai J *et al*. Clinical features of ocular toxocariasis in Japan. *Ocular Immunol and Infl* 2003, *11* : 269-275.
[7] Maetz HM, Kleinstein RN, Federico D *et al*. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama. *J Infect Dis* 1987, *156* : 414.
[8] Rogers M. Vision impairment in Liverpool: prevalence and morbidity. *Arch Dis Child* 1996, *74* : 299-303.
[9] Holland CV, O'Lorcain P, Taylor MRH *et al*. Sero-epidemiology of toxocariasis in schoolchildren. *Parasitol* 1995, *110* : 535-545.
[10] Good B, Holland CV, Taylor MRH *et al*. Ocular toxocariasis in schoolchildren. *Clin Infect Dis* 2004, *39* : 173-178.
[11] Brown DH. Ocular Toxocara canis. Clinical review. *J Pediatr Ophthalmol* 1970, *7* : 182-191.
[12] Jeanneret J-P. Épidémiologie de la toxocarose. Thèse, 1991. Université de Neufchatel. Institut de Zoologie.
[13] Magnaval J-F, Michault A, Calon N. Epidemiology of human toxocariasis in la Réunion. *Trans R Soc Trop Hyg* 1994, *88* : 531.
[14] Pollard ZF, Jarret WH, Hagler WS *et al*. ELISA for diagnosis of ocular toxocariasis. *Ophtalmol* 1979, *86* : 743.
[15] Schields JA. Ocular toxocariasis: a review. *Surv ophthalmol*, 1984, *28* : 361-381.
[16] Lyness RW, Early OE, Logan WC *et al*. Ocular larva migrans: a case report. *British J Oph* 1987, *71* : 396-401.
[17] Spencer WH. Vitreous. *In* : *Ophtalmic pathology*. *An Atlas and textbooks*. Spencer WH (ed.). 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1996 : 623-666.
[18] Rockey JH, John T, Donnely JJ. In vitro interaction of eosinophils from ascarid-infected eyes with Ascaris suum and Toxocara canis larvae. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 1983, *24* : 1346.
[19] Watzke RC, Oaks JA, Folk JC. Toxocara canis infection of the eye: Correlation of clinical observations with developing pathology in the primate model. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 282-291.
[20] Liotet S, Bloch Michel E, Petithory J-C. Biological modifications of the vitreous in intraocular parasitosis: preliminary study. *Intern Ophthalmol* 1992, *16* : 75.
[21] Hartmann CHG, Audouin-Berault J. Études immuno-histologiques de l'uvéite parasitaire. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1981, *93* : 254-259.
[22] Rockey JH, Donnely JJ, Stromberg BE *et al*. Immunopathology of ascarid infection of the eye: role of Ig E antibodies and mast cells. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1831-1840.
[23] Ghafoor SYA, Smith HV, Lee WR *et al*. Experimental ocular toxocariasis: a mouse model. *Br J Ophthal* 1984, *68* : 89-96.
[24] Takayanagi TH, Akao N, Suzuki R *et al*. New animal model for human toxocariasis: ophthalmoscopic observation. *Br J Ophthalmol* 1999, *83* : 967-972.
[25] Glickmann LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiologic Reviews* 1981, *3* : 230-250.
[26] Gillepsie SH, Dinning WJ, Voller A *et al*. The spectrum of ocular toxocariasis. *Eye* 1993, *7* : 415-418.
[27] Ashton N. Larval granulomatosis of the retina due to Toxocara. *Br J Ophthalmol* 1960, *44* : 129.
[28] Perkins ES. Pattern of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 1966, *50* : 169-185.
[29] Duguid IM. Chronic endophtalmitis due to Toxocara. *Br J Ophthalmol* 1961, *45* : 705.
[30] Duguid IM. Features of ocular infestation by Toxocara. *Br J Ophthalmol* 1961, *45* : 789.
[31] Wilkinson CP, Welch RB. Intraocular Toxocara. *Am J Ophthalmol* 1971, *71* : 921.
[32] Shields CL, Shields JA, Barrett J *et al*. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 615.
[33] Hogan MJ, Kimure SJ, O'Connor GR. Peripheral retinitis and chronic cyclitis in children. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1966, *85* : 39.
[34] Raistrick ER, Hart JCD. Ocular toxocariasis in adults. *Br J Ophthalmol* 1976, *60* : 365.
[35] Molk R. Ocular toxocariasis: a review of the literature. *Ann Ophthalmol* 1983, *15* : 216.
[36] Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Saunders, Philadelphia, 2002 : 432.
[37] Cypress RH, Karol MH, Zidian JL. Larva-specific antibodies in patients with visceral larva migrans. *J Infect dis* 1977, *135* : 633.
[38] Glickman LT, GrieveRB, Gloria SS *et al*. Serodiagnosis of ocular toxocariasis: a combination of two antigens. *J Pathol* 1985, *38* : 103.
[39] Schantz PM, Meyer D, Glickman LT. Clinical, serologic and epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1979, *28* : 24-28.
[40] Schantz PM, Weiss PE, Pollard ZF *et al*. Risk factors in toxocaral ocular larva migrans: a case control study. *Am J Public Health* 1980, *70* : 1269-1272.
[41] Kielar RA. Toxocara canis endophtalmitis with low ELISA titer. *Ann Ophthalmol* 1983, *15* : 447.
[42] Sharkey JA, McKay PS. Ocular toxocariasis in patients with repeatedly negative ELISA titer to Toxocara canis. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 253.
[43] Searl SS, Moazed K, Albert DM *et al*. Ocular toxocaraisis presenting as leukocoria in a patient with low ELISA titer to Toxocara canis. *Ophthalmol* 1981, *88* : 1302.
[44] Felberg NT, Shields JA, FedermanJL. Antibody to Toxocara canis in aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1563.
[45] Benitez del Castillo JM, Herreros G, Guillen JL *et al*. Bilateral ocular toxocariasis demonstrated by aqueous humor enzym-linked immunosorbent assay. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 514-516.
[46] Magnaval J-F, Fabre R, Maurières P *et al*. Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res* 1991, *77* : 697-702.
[47] Magnaval J-F, Malard L, Morassin B *et al*. Immunodiagnosis of ocular toxocariasis using western-blot for the detection of specific anti-Toxocara IgG and CAP for the measurement of specific anti-Toxocara IgE. *J Helminth* 2002, *76* : 335-339.
[48] Yoshida M, Shirao H, Asai H *et al*. A retrospective study of ocular toxocariasis in Japan: correlation with antibody prevalence and ophthalmological findings of patients with uveitis. *J Helmint* 1999, *73* : 367-361.



[49] Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM. Chronic hypereosinophilia due to visceral larva migrans. *Pediat* 1952, *9* : 7.
[50] Genchi C, Falagiani P, Riva G *et al*. IgE and IgG antibodies in Toxocara canis infection. A clinical evaluation. *Annals of Allergy* 1988, *61* : 43-46.
[51] Wan WL, Cano MR, Pince KJ *et al*. Echographics characteristics of ocular toxocariasis. *Ophthalmology* 1991, *98* : 28.
[52] Edwards MG, Pordell GR. Ocular toxocariasis studied by CT scanning. *Radiology* 1985, *157* : 685.
[53] Haik BG, Saint Louis L, Smith ME *et al*. Computed tomography of non rhegmatogenous retinal detachement in the pediatric patient. *Ophthalmology* 1985, *92* : 1133.
[54] Shields JA. Ocular toxocariasis: a review. *Surv Ophthalmol* 1984, *28* : 361-381.
[55] Magnaval J-F. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitol* 1995, *110* : 529-533.
[56] Dietrich A, Auer H, Titti M *et al*. Ocular toxocariasis in Austria. *Dtsch Med Wochenschr* 1998, *123* : 266.
[57] Rubin ML, Kaufmann HE, Tierney JP *et al*. An intraretinal nematode. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968, *72* : 855-866.
[58] Asenbauer-Barisani T, Maca SM, Hauff W *et al*. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001, *17* : 287-294.
[59] Magnaval J-F, Glickmann L, Dorchies Ph. La toxocarose, une zoonose helminthique majeure. *Rev Med Vét (Toulouse)* 1994, *145* : 611-627.
[60] Sturchler D, Schubarth P, Gualzata M *et al*. Thiabendazole *vs* Albendazole in treatment of ocular toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol* 1989, *83* : 473-478.
[61] Maguire AM, Zarbin MA, Connor TB *et al*. Ocular penetration of thiabendazole. *Arch Ophthalmol* 1990, *108* : 1675.
[62] Hagler WS, Pollard ZF, Jarret WH *et al*. Results of surgery for ocular Toxocara canis. *Ophthalmology* 1981, *88* : 1081-1086.



CHAPITRE 19

Uvéites secondaires aux endophtalmies endogènes fongiques

E. KOCH, N. DUCHÂTEAU, L. HADDAD

Les endophtalmies endogènes représentent 2 % à 15 % des endophtalmies ; la moitié est due à une infection fongique [1, 2]. Le genre retrouvé dans les endophtalmies fongiques est *Candida* dans 75 % des cas [3]. La majeure partie de ce chapitre, restreint aux endophtalmies endogènes mycotiques, lui est donc consacrée, tandis que les endophtalmies mycotiques secondaires à une chirurgie intraoculaire sont traitées dans le chapitre 16. L'histoplasmose est évoquée dans le chapitre 41, consacré aux syndromes des taches blanches et apparentés.

Endophtalmies à *Candida*

HISTORIQUE

Le premier cas de candidose rétinienne rapporté dans la littérature date de 1943 par Miale [4]. Il s'agissait d'un homme de trente ans opéré d'amygdalectomie qui décéda de méningite mycotique. Le diagnostic d'endophtalmie mycotique fut posé à l'époque lors de l'autopsie [4, 5]. Dans les années soixante-dix, on voit une augmentation de cas décrits avec l'apparition du sida, mais aussi avec l'augmentation des cas de candidémies en réanimation. Avec la lutte contre les infections nosocomiales, la part des toxicomanes augmente progressivement dans cette infection [3].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Parmi les uvéites secondaires aux infections mycotiques, la plus fréquente est celle liée à *Candida*. Les uvéites secondaires aux infections mycotiques décrites depuis le milieu du XXe siècle ont vu leur fréquence augmenter lors des années soixante-dix avec l'augmentation des candidémies en réanimation. Les endophtalmies endogènes survenaient dans 10 % à 40 % des candidémies rencontrées [6-9]. Selon le rapport du NNISS (*National Nosocomial Infections Surveillance System*), entre 1979 et 2000, l'incidence des septicémies à *Candida* a augmenté de 207 % [10]. Cette augmentation progressive semble liée à une augmentation des facteurs de risque : traitement intraveineux au long cours, hyperalimentation, chirurgie gastro-intestinale, augmentation de la durée des cathéters, immunosuppression, cancer, terrain débilité et toxicomanie intraveineuse [11]. Une étude récente trouve une diminution de la prévalence à 2,4 % d'endophtalmie à *Candida* lors d'une candidémie [12, 13]. La différence entre l'augmentation de la fréquence des candidémies et la diminution des endophtalmies à *Candida* s'explique par une meilleure prise en charge des candidémies.

Les prévalences d'endophtalmies fongiques parmi les endophtalmies endogènes pour différents pays sont précisées dans le tableau 19-I [14-18]. Les différents champignons rencontrés lors de ces endophtalmies endogènes mycotiques sont résumés dans le tableau 19-II.

PHYSIOPATHOLOGIE

RAPPELS MYCOLOGIQUES

Les *Candida* figurent parmi les dix micro-organismes pathogènes les plus fréquemment isolés et sont responsables de 7 % des fièvres d'origine infectieuse. Les *Candida* appartiennent au règne des Fungi. Parmi les deux cents espèces de *Candida* connues, seule une vingtaine est pathogène pour l'homme. Parmi celles-ci, on retrouve *C. albicans* (le plus fréquent), *C. glabrata* (patients âgés, porteur de néoplasie), *C. tropicalis* (leucémique, neutropénique), *C. parapsilosis* (nouveau-nés, porteurs de cathéters), *C. krusei* (greffé de cellules souches, leucémique ayant reçu un traitement prophylaxique par fluconazole), *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pellicu-losa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, *C. nor-vegenis*.

Les *Candida* sont des champignons microscopiques unicellulaires, composés de blastospores (spores asexuées bourgeonnantes). Leur taille varie de 3,5 µm à 10 µm, de forme ronde ou ovoïde parfois, caractéristique de certaines levures. Elles sont constituées d'une paroi bilamellaire renfermant des β-glucanes. Ces levures se multiplient par bourgeonnement à des températures de 20 °C à 40 °C et à un pH entre 3 et 8.

Les levures du genre *Candida* peuvent provoquer deux types de candidose :

– des candidoses superficielles : touchant l'œsophage et la sphère ORL ;

Tableau 19-I – Fréquence des infections mycotiques dans les principales séries de patients présentant une endophtalmie endogène.

Auteurs	Pays	Fréquence des infections mycotiques parmi les endophtalmies endogènes	Type de champignons
Leibovitch, 2005 [14]	Sud de l'Australie	68,75 %	*Candida albicans* 63 % *Aspergillus fumigatus* 36 %
Hatano, 1991 [15]	Japon	12,5 %	*Candida* spp. 81 %
Marangon, 2004 [16]	États-Unis (Miami)	–	*Candida* spp. 56 % *Aspergillus fumigatus* 23 % *Fusarium* 5 % *Paecilomyces* 3 % *Phialophora* 2 %
Schiedler, 2004 [17]	États-Unis (Miami)	62 %	*Candida albicans* 54 % *Aspergillus* spp. 30 % *Cladophialophora devriesii* 8 % *Pseudallescheria boydii* 8 %
Binder, 2003 [18]	États-Unis (Cleveland)	50 %	*Candida albicans* 71 % *Aspergillus fumigatus* 22 % *Pseudallescheria boydii* 7 %

spp., toutes espèces.

Tableau 19-II – Champignons retrouvés dans les endophtalmies endogènes mycotiques.

Candida (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*…)
Aspergillus (*A. fumigatus*, *A. flavus*)
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Blastomyces
Coccidioides
Sporothrix
Autres : *Fusarium*, *Penicillium*, *Pseudoallescheria boydii*, *Paecilomyces*, *Phialophora*, *Scedosporium prolificans*, *Cladophialophora devriesii*

– des candidoses profondes : candidémie (hémoculture positive), candidose invasive (un site normalement stérile où la levure est retrouvée : endocardite, endophtalmie, méningite), candidose disséminée (levure retrouvée dans au moins deux sites normalement stériles).

L'espèce la plus fréquemment rencontrée est *C. albicans* (45 % à 70 % des infections). Elle est saprophyte du tube digestif et ne provoque aucune pathologie chez les individus immunocompétents.

Les candidoses s'observent dans toutes les régions du globe. Elles sont dues à la multiplication de levures appartenant à la flore normale de l'individu qui les héberge. À la faveur d'une rupture de l'homéostasie, ces levures se mettent à proliférer au sein de leur biotope naturel et peuvent même disséminer vers d'autres tissus. Les levures *Candida* sont souvent responsables d'infections nosocomiales systémiques [19]. Elles sont la quatrième cause d'infection nosocomiale à hémoculture positive dans le monde. Ces infections systémiques sont particulièrement redoutées en raison d'un taux de mortalité comparable à celui du choc septique, de l'ordre de 40 % à 60 %. Les facteurs de risque d'infection nosocomiale à *Candida* sont bien identifiés : porteurs d'un cathéter intraveineux, patients traités par corticoïdes ou antibiotiques à large spectre, immunodépression, notamment avec neutropénie (polynucléaires neutrophiles sous 500/mm^3). Les facteurs de croissance fongiques sont la suppression de la flore normale bactérienne (induite par une antibiothérapie à large spectre), l'augmentation de la glycémie (chez les patients diabétiques, y compris en cas de diabète cortico-induit), une diminution de l'immunité cellulaire (en particulier dans un contexte de corticothérapie), un pH acide qui permet le relargage d'argent par la transferrine (en particulier dans un contexte d'utilisation de jus de citron en tant qu'excipient au cours de certaines toxicomanies) [20]. L'atteinte oculaire due à *Candida* peut être par voie exogène, observée après manœuvre de chirurgie (notamment en cas de contamination d'un greffon cornéen) ou après un traumatisme oculaire, ainsi que par voie endogène, la plus fréquente, survenant au cours d'un épisode septicémique.

DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES

En coupe histologique, les levures de type *Candida* ont un aspect de pseudohyphe (fig. 19-1). Il existe une intense réaction inflammatoire autour du foyer choroïdien à *Candida*, se composant éléments granulomateux et purulents. Lorsque l'infection touche la rétine, on met en évidence une rupture de la membrane de Bruch et des microabcès rétiniens. L'évolution se fait d'abord par une extension latérale du foyer et de sa réaction inflammatoire dans le plan choriorétinien, puis par une rupture de la limitante interne et une propagation dans le vitré. L'inflammation du vitré est composée de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes. Cette inflammation du vitré semble prédominer par rapport à celle de la rétine et de la choroïde [21]. Cette préférence d'extension au sein du vitré plutôt que dans la rétine s'explique par des conditions locales différentes. Il existe en effet, dans la rétine, des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase, gluthation peroxydase) et une protéine de la famille des transferrines, qui diminuent l'efficacité des polynucléaires neutrophiles et donc limitent la réaction inflammatoire et les délabrements qu'elle aurait occasionnés [22, 23]. La moindre concentration de ces protéines protectrices dans le vitré expliquerait la propagation du *Candida* vers celui-ci et l'importance de la réaction inflammatoire vitréenne [21]. On sait également que le vitré est riche en glucose, pauvre en oxygène et a un pH bas, ceci est un facteur de croissance de *Candida* [21].

Dans 80 % des cas, les autopsies révèlent des lésions multiples et, dans 64 % des cas, plus de cinq lésions [4, 24]. Dans la plupart des cas, les lésions sont postérieures à l'équateur et souvent maculaires. L'infection du vitré peut s'étendre jusqu'au corps ciliaire [4]. Chez les patients neutropéniques, les lésions peuvent être atypiques [25].

FACTEURS DE RISQUE

La détection de l'endophtalmie candidosique passe par la détection des facteurs de risque de candidémie. Ces facteurs sont bien

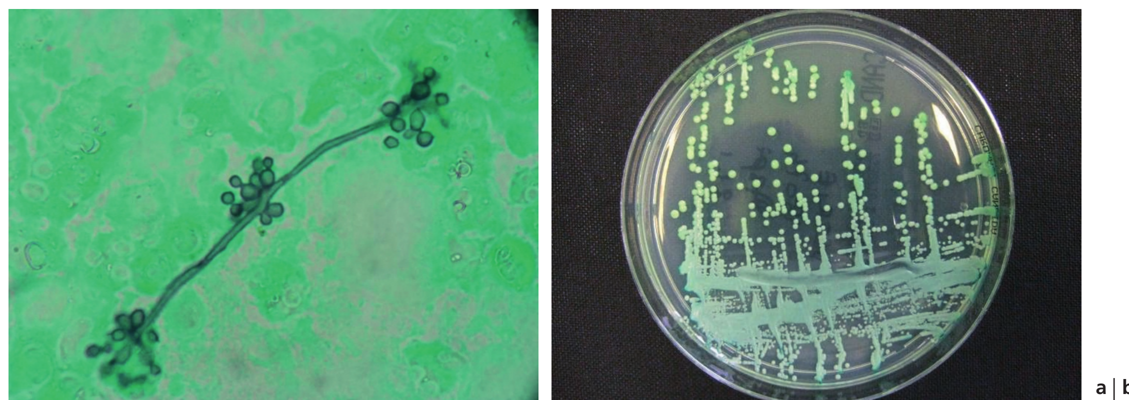


Fig. 19-1 **Candida albicans. a.** *Filament avec blastospores (coloration Gomori-Grocott).* **b.** *Nombreuses colonies (milieu* CHROMagar Candida, *Becton Dikinson).*
Remerciements à A. Paugam, parasitologie-mycologie, CHU Cochin.

connus depuis les années soixante-dix [22]. On distingue ainsi trois groupes à risque :

– le premier groupe est représenté par les patients hospitalisés qui subissent une antibiothérapie à large spectre, une hyperalimentation parentérale ou une chirurgie digestive, ainsi qu'en cas d'immunosuppression (associée à une corticothérapie, une malnutrition, une neutropénie, une pathologie débilitante ou au sida) [9, 19, 26-29] ;

– le deuxième groupe est représenté par les nouveau-nés hospitalisés, quel que soit leur poids de naissance. Ceci vient du fait qu'ils sont souvent porteurs de cathéters veineux centraux, d'une antibiothérapie multiple, d'une hyperalimentation, d'une chirurgie abdominale et, pour certains, d'un très petit poids de naissance (moins de 1 500 g) [30, 31] ;

– le troisième groupe est représenté par les toxicomanes par voie intraveineuse. À la différence des deux groupes précédents, celui-ci ne semble pas porteur de pathologie débilitante ; l'infection semble liée à une contamination directe [32]. Ainsi, on a retrouvé du *Candida albicans* sur des citrons utilisés pour diluer l'héroïne chez des consommateurs à Glasgow [33, 34]. Chez d'autres, la salive a été incriminée lorsqu'elle était utilisée pour diluer l'héroïne ou pour « désinfecter » l'aiguille en la léchant [34-36]. Plus anecdotique, un cas d'endophtalmie candidosique après tatouage a été rapporté [37]. On retrouve 40 % à 60 % d'endophtalmie à *Candida* lors d'une candidose disséminée dans ce groupe [38]. Un syndrome est décrit chez les consommateurs d'héroïne intraveineuse associant pustules cutanées, nodules profonds du scalp, endophtalmie, costochondrite, ostéomyélite et lésions pulmonaires [39]. Ce groupe semble prendre de l'importance vis-à-vis des deux autres et être le plus fréquemment rencontré [3]. Les principales séries d'endophtalmies candidosique chez les toxicomanes sont présentées dans le tableau 19-III [34-36, 40, 41].

Tableau 19-III – Principales séries de patients toxicomanes présentant une endophtalmie candidosique.

	Nombre d'yeux	Bilatérale	Délai entre la consultation initiale et la vitrectomie	% Patients avec acuité visuelle initiale ≥ 5/10	% Patients avec acuité visuelle finale ≥ 5/10	Toxique injecté	Autres signes	Nbre cultures + /Nbre vitrectomies	Traitement de première intention
Série de Cochin (manuscrit en préparation)	15	1	6 jours	13 %	66 %	*Subutex* Héroïne Cocaïne Morphine	Nodules du scalp 20 % Intertrigo 26 %	6/11	Fluconazole
Hirsbein, 2008 [36]	7	0	10 jours	14 %	28 %	*Subutex*	Muguet 42 % Intertrigo 14 %	5/6	Fluconazole
Cassoux, 2002 [35]	4	0	15 jours	–	–	*Subutex*	Nodules du scalp 50 % Folliculite 25 % Arthrite 25 %	0/1	Fluconazole
Martinez, 1998 [40]	15	2	5,5 jours	–	–	Héroïne brune	Nodules cutanés Folliculite 53 % Endocardite 6 %	8/10	Amphotéricine B
Servant, 1985 [34]	9	1	7 jours	66 %	78 %	Héroïne brune	Nodules du scalp 44 % Costochondrite 22 %	1/2	Amphotéricine B
Sorrell, 1984 [41]	7	3	7 jours	–	–	Héroïne	Nodules du scalp 100 % Costochondrite 57 % Hépatite 100 % Adénopathies 100 %	0/3	Amphotéricine B

MANIFESTATIONS OCULAIRES

ASPECTS CLINIQUES

Les signes fonctionnels visuels sont les myodésopsies, la baisse d'acuité visuelle liée à une atteinte maculaire ou une hyalite, le scotome positif, l'hyperhémie conjonctivale, la cyclite, la douleur, la photophobie [42]. Ces symptômes visuels peuvent être précédés d'une fièvre et d'un syndrome clinique associant pustules cutanées, nodules profonds du scalp, costochondrite, ostéomyélite et lésions pulmonaires [39].

L'aspect au fond d'œil est celui d'un foyer choriorétinien blanc crémeux avec une hyalite en regard, d'environ un huitième à un quart de diamètre papillaire (fig. 19-2). La localisation de ce foyer peut être périphérique et de diagnostic retardé par rapport à l'atteinte maculaire qui est plus fréquente. Il existe de multiples foyers unilatéraux dans la moitié des cas et une atteinte bilatérale dans deux tiers des cas [4, 24]. Une étude récente fait état de 2,7 % d'atteintes bilatérales, de 16 % d'atteintes multiples et de 60 % d'atteintes maculaires (tableau 19-IV) [43]. L'atteinte débute le plus souvent par un foyer choroïdien qui s'étend vers la rétine et dissémine dans le vitré. Dans certains cas cependant, le foyer peut apparaître dans la rétine. Il peut s'y associer une vascularite, une occlusion de branche artérielle et de petites hémorragies intrarétiniennes [44]. Ces hémorragies peuvent parfois entourer un foyer blanc prenant l'aspect d'une tache de Roth (hémorragie à centre blanc) [4].

L'extension se fait vers le vitré avec l'apparition d'agrégats blancs le long des fibres vitréennes en regard du foyer choriorétinien ; on peut voir également de petits abcès blancs en « boule de coton ». En cas d'atteintes multiples, on visualise de multiples petits foyers blancs choriorétiniens non confluents. La classification d'Ishibashi est une classification semi-quantitative de la hyalite (tableau 19-V) ; elle permet de prédire la réponse au traitement antifongique [45, 46]. L'extension du foyer dans le vitré donne un abcès vitréen en « boule de coton » partant du foyer choriorétinien, prenant la forme d'un champignon dont la base du pied serait le foyer choriorétinien et le chapeau serait l'abcès vitréen. L'évolution naturelle est lente et se fait vers une inflammation majeure du vitré, une baisse d'acuité visuelle, une inflammation antérieure, des synéchies, un hypopion, un bloc pupillaire et un abcès ciliaire. Les complications sont le décollement de rétine, la vitréorétinopathie proliférante, la membrane épirétinienne, la perforation et la phtise du globe [47]. L'étude d'Edwards en 1974 reprend les différents signes ophtalmologiques et leur fréquence (tableau 19-VI) [4]. Quelques cas de régression spontanée ont été rapportés dans la littérature [48-50].

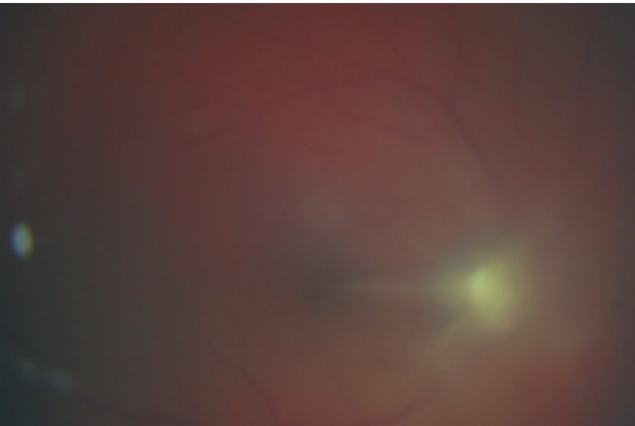


Fig. 19-2 *Foyer choriorétinien interpapillomaculaire blanc avec abcès intravitréen et hyalite.*

Tableau 19-IV – Caractéristiques de l'atteinte choriorétinienne candidosique (d'après Horcajada, 2007 [43]).

Atteinte	Pourcentage des cas
Bilatérale	2,7
Foyers multiples	16
Maculaire	60

Tableau 19-V – Classification de l'inflammation du vitré dans la candidose oculaire selon Ishibashi [45].

Stade	Description
1	Apparition d'une réaction de chambre antérieure et d'une hyalite
2	Foyer rétinien du pôle postérieur
3a	Foyer rétinien avec extension vitréenne et hyalite modérées (< 3+)
3b	Foyer vitréen important avec hyalite sévère (> 3+)
4	Opacité vitréenne totale ou décollement de rétine

Tableau 19-VI – Signes cliniques ophtalmologiques de l'endophtalmie candidosique d'après la série d'Edwards en 1974 [4].

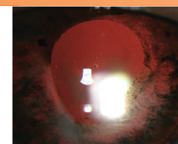
Signes cliniques	Pourcentage des cas
Foyer blanc duveteux exsudatif avec ou sans hyalite	59
Foyer exsudatif et hémorragique	23
Tache de Roth	7
Uvéite chronique	7
Hypopion ou uvéite antérieure	38
Iritis	23
Papillite	13
Conjonctivite associée	17
Décollement de rétine	12
Cyclite ou abcès ciliaire	7

ANGIOGRAPHIE FLUORESCÉINIQUE

L'angiographie n'est pas nécessaire au diagnostic. Sur les clichés anérythres, le foyer est visualisé sous forme d'une tache blanche cotonneuse. En angiographie, le foyer est hypofluorescent au temps précoce, par masquage de la fluorescence choroïdienne, et hyperfluorescent au temps tardif (fig. 19-3). L'angiographie peut également mettre en évidence une hyperfluorescence tardive de la paroi des vaisseaux rétiniens, signe d'une vascularite associée. Les taches de Roth sont visualisées en lumière bleue sous l'aspect d'un point blanc (foyer candidosique) entouré d'un halo sombre (hémorragie) et, en angiographie, ces taches sont hypofluorescentes aux temps précoces et tardifs.

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'OCT permet de localiser le foyer mycotique (choroïde ou rétine) et d'en suivre l'évolution. L'image en OCT est parfaitement corrélée à l'aspect histologique. Le foyer mycotique est visible sous la forme d'une zone hyper-réflective choroïdienne puis s'étend à la rétine (fig. 19-4 et 19-5). L'évolution se fait vers un bombement de cette zone hyper-réflective vers le vitré, avec condensation et décollement de la limitante interne. L'essaimage dans le vitré se manifeste par de multiples foyers hyper-réflectifs avec cône d'ombre postérieur associés à une hyalite sous forme de multiples points hyper-réflectifs dans le vitré (fig. 19-6).



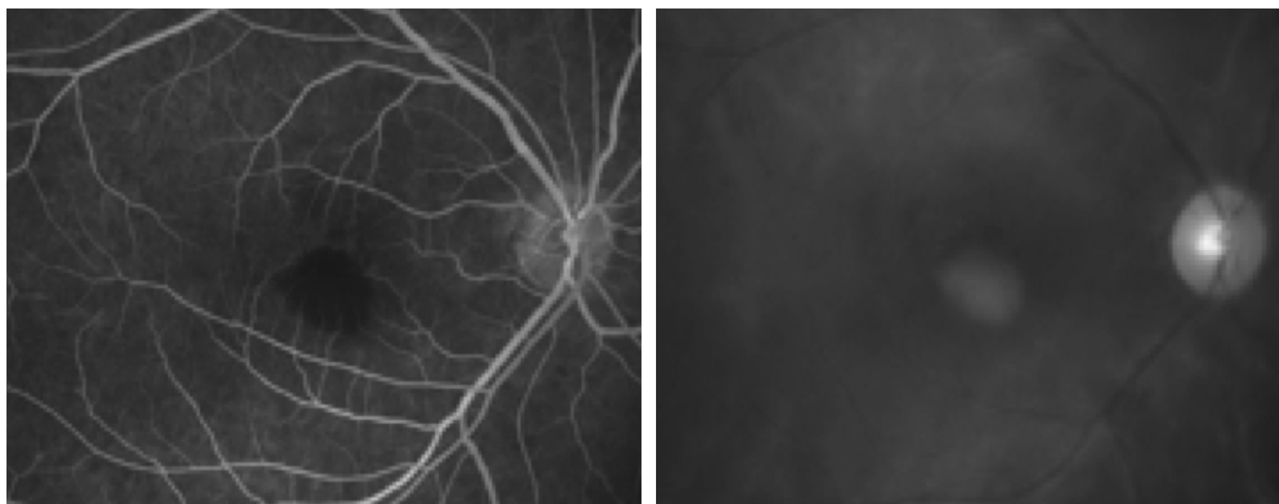


Fig. 19-3 ***Aspect angiographique du foyer choroïdien maculaire.*** **a.** *Zone hypofluorescente maculaire au temps précoce.* **b.** *Zone hyperfluorescente maculaire au temps tardif.*

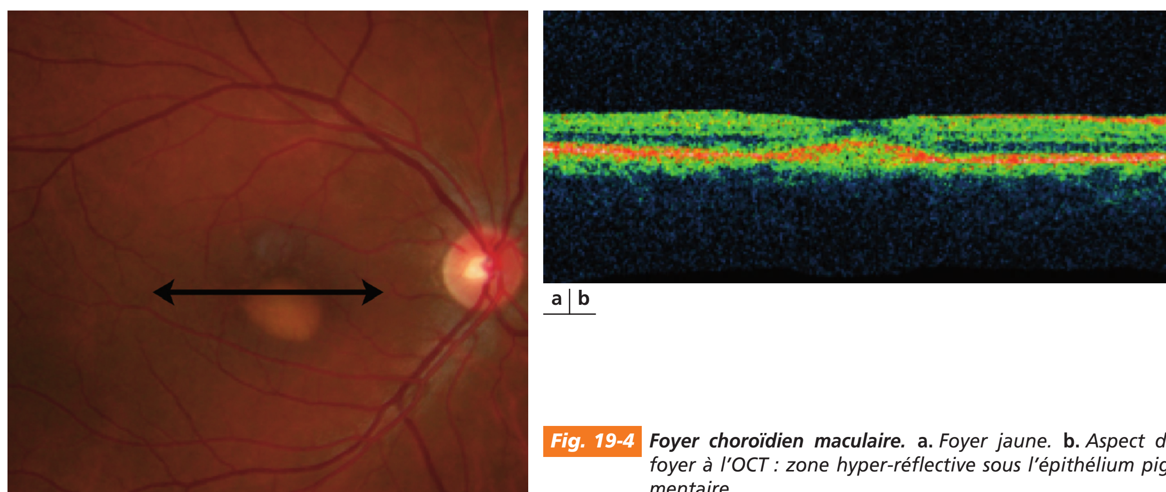


Fig. 19-4 ***Foyer choroïdien maculaire.*** **a.** *Foyer jaune.* **b.** *Aspect du foyer à l'OCT : zone hyper-réflective sous l'épithélium pigmentaire.*

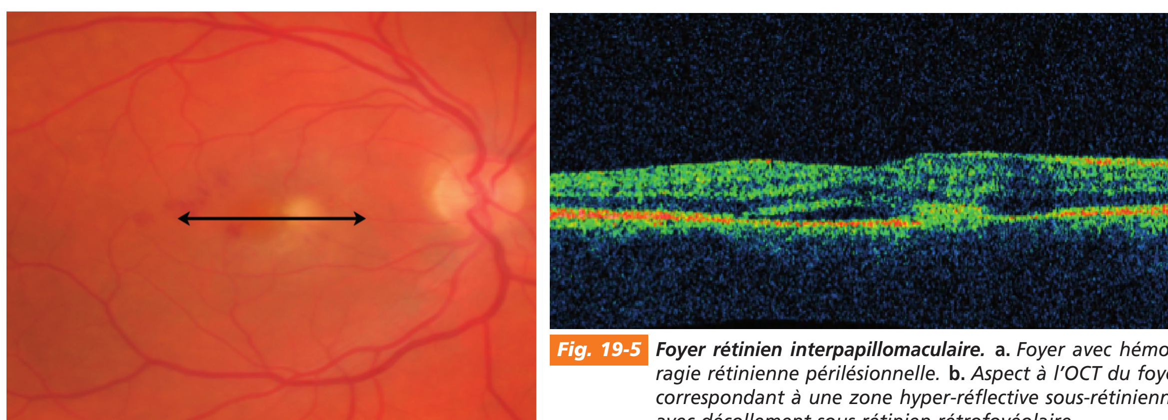


Fig. 19-5 ***Foyer rétinien interpapillomaculaire.*** **a.** *Foyer avec hémorragie rétinienne périlésionnelle.* **b.** *Aspect à l'OCT du foyer correspondant à une zone hyper-réflective sous-rétinienne avec décollement sous-rétinien rétrofovéolaire.*

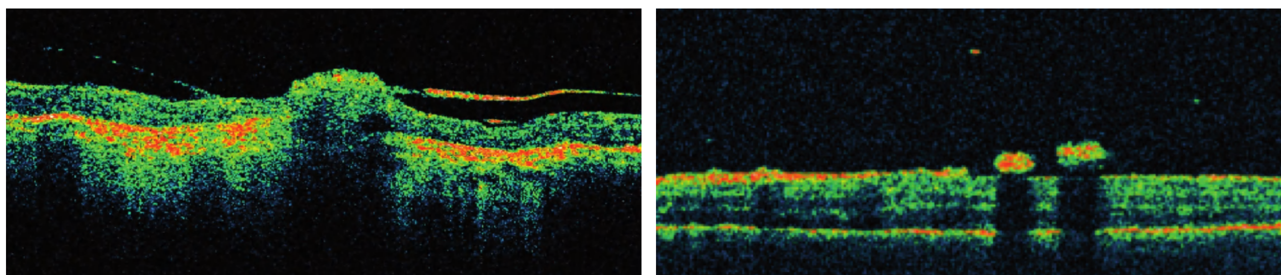


Fig. 19-6 ***Aspects en OCT de foyers candidosiques.*** ***a.*** *Foyer rétinien avec extension vitréenne : lésion hyper-réflective rétinienne bombant dans le vitré avec cône d'ombre postérieur. La hyaloïde postérieure est épaissie, décollée et interrompue.* ***b.*** *Foyers d'essaimage dans le vitré : deux lésions hyperréflectives intravitréennes, arrondies, posées à la surface de la rétine. Noter les petits points hyper-réflectifs intravitréens correspondant à la hyalite.* a | b

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic d'uvéite endogène mycotique repose avant tout sur un faisceau d'arguments cliniques. Les prélèvements biologiques sont indiqués en cas d'atteinte du pôle postérieur, de hyalite sévère, d'évolution défavorable après soixante-douze heures de traitement antifongique, d'absence d'amélioration après sept jours de traitement antifongique.

PRÉLÈVEMENT DE VITRÉ

Le prélèvement de vitré est l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de candidose oculaire. Le prélèvement à l'aiguille n'est pas une bonne technique pour retrouver la levure en comparaison de la vitrectomie [51, 52]. La vitrectomie a pour but de :

– réduire la masse infectieuse ;

– diminuer le risque de cicatrice rétractile et de décollement de rétine :

– réaliser un prélèvement à visée diagnostique :

– effectuer une injection intravitréenne d'antifongique.

Selon la littérature, la positivité de la culture vitréenne pour *Candida* varie de 30 % à 80 % [36, 40, 53]. La technique de détection par PCR semble avoir un meilleur rendement, approchant les 100 % alors même que la culture est négative [54-56]. Les amorces utilisées ont prouvé leur efficacité, permettant l'amplification des gènes codant l'ARNr 18S, l'actine, la protéine HSP90, le cytochrome P450 L_1A_1 (lanosterol 14 α-déméthylase) [55-61]. Le coût et l'existence de faux positifs font que l'utilisation de la PCR dans la détection de l'ADN de *Candida* n'est pas aujourd'hui de pratique courante.

SÉRODIAGNOSTIC

Il existe plusieurs techniques pour réaliser un sérodiagnostic de *Candida*. Elles consistent à détecter la présence de molécules fongiques (sérodiagnostic direct) ou d'anticorps dirigés contre les antigènes fongiques (sérodiagnostic indirect) dans le sang des patients. Les techniques de sérodiagnostic indirect sont nombreuses : immunofluorescence indirecte (technique semi-quantitative, de résultats rendus en taux de dilution, sensible), hémagglutination indirecte (technique semi-quantitative, de résultats rendus en taux de dilution, sensible), ELISA (technique qualitative, de résultats rendus en unités, sensible), électrosynérèse (technique semi-quantitative, de résultats rendus en nombre d'arcs, spécifique), immunoélectrophorèse (technique semi-quantitative, de résultats rendus en nombre d'arcs, peu sensible mais spécifique, considérée comme positive si supérieure à trois arcs chez un immunocompétent). L'inconvénient de ces techniques artisanales est que les critères d'interprétation sont particuliers à chaque laboratoire [62]. Les techniques de sérodiagnostic direct sont l'agglutination au latex et la technique ELISA avec comme antigènes reconnus les mannanes (antigènes polysaccharidiques de la paroi fongique). La place de ces techniques dans l'endophtalmie candidosique reste à définir. Dans la plupart des cas rapportés, une sérologie fortement positive permettait de conforter le diagnostic clinique [44, 49].

AUTRES PRÉLÈVEMENTS

Les résultats de PCR d'humeur aqueuse sont décevants pour retrouver le champignon en cause [63].

Le calcul du coefficient de charge immunitaire (coefficient de Desmonts en France ou coefficient de Goldmann-Witmer dans la littérature anglo-saxonne) pourrait être utilisé en cas d'uvéite antérieure, avec des résultats positifs dans deux tiers des cas [64, 65].

Les autres prélèvements nécessaires en cas d'uvéite mycotique endogène sont ceux du bilan d'extension, à la recherche d'une infection mycotique disséminée. Ainsi, on pratiquera des hémocultures à la recherche d'une candidémie — souvent négatives au moment de l'infection. On pourra rechercher une localisation rénale par des urocultures. Les examens complémentaires seront orientés par l'examen clinique, à la recherche de signes d'endocardite, de méningite, d'atteinte hépatique, digestive, osseuse et articulaire ou cutanée.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

PRONOSTIC

Le pronostic des uvéites secondaires aux infections fongiques est habituellement favorable sous traitement antifongique intraveineux rapidement instauré. Dans la candidose oculaire, Sato a déterminé le taux de réponse favorable au traitement antifongique (fluconazole) en fonction du stade de la hyalite : 82 % au stade 2, 69 % au stade 3a, 42 % au stade 3b [46].

Les complications sont marquées essentiellement par l'apparition d'une membrane épirétinienne, d'un décollement de rétine. La récupération visuelle est variable selon la localisation du foyer. Une vitrectomie précoce en présence d'un critère de sévérité — hyalite sévère de stade 3a ou plus d'Ishibashi ; acuité visuelle limitée à « perception lumineuse » — semble améliorer la récupération visuelle. Les principales séries d'endophtalmies candidosiques sont résumées dans le tableau 19-VII [4, 17, 18, 32, 66].

TRAITEMENT MÉDICAL

Jusqu'aux années quatre-vingt-dix, l'amphotéricine B par voie intraveineuse était utilisée en traitement systémique des endophtalmies mycotiques. Étant donné ses effets secondaires (hypotension et néphrotoxicité) et sa galénique intraveineuse, elle fut largement

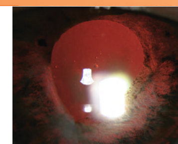


Tableau 19-VII – Principales séries de patients présentant une endophtalmie endogène à *Candida*.

Auteurs	Nombre de patients	Atteinte bilatérale	Sex-ratio (H/F)	Sérologie *Candida* positive	Nb Cultures+ /Nb Vitrectomies	% Patients avec acuité visuelle initiale ≥ 5/10	% Patients avec acuité visuelle finale ≥ 5/10	Traitement
Schiedler, 2004 [17]	7	0	4/7	1	7/7	28 %	28 %	Amphotéricine B ou fluconazole
Binder, 2003 [18]	10	3	7/7	2	7/8	–	70 %	Amphotéricine B
Tanaka, 2001 [32]	46	33	1/1,3	32	10/26	14 %	29 %	–
Chignell, 1992 [66]	14	8	1,8/1	–	–/11	23 %	41 %	Amphotéricine B ou fluconazole
Edwards, 1974 [4]	34	26	1,2/1	–	–	–	–	Amphotéricine B

remplacée par le fluconazole oral. Cependant, il existe des *Candida* résistants au fluconazole (*C. albicans*, *C. krusei* et *C. glabrata*). L'arrivée récente des triazolés de nouvelle génération, comme le voriconazole, à bonne pénétration oculaire et large spectre d'activité, a donc soulevé un fort enthousiasme de la part des ophtalmologistes. Les nombreuses publications sur le sujet en sont la preuve. Néanmoins, son spectre d'action inférieur à celui de l'amphotéricine B, ses multiples interactions médicamenteuses et son coût élevé font que le voriconazole reste encore aujourd'hui un traitement de deuxième intention.

Le traitement de l'endophtalmie candidosique fait l'objet de recommandations par l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) en 2009 [67] :

– l'amphotéricine B (0,7 mg/kg à 1 mg/kg par jour) combinée à flucytosine (25 mg/kg administré quatre fois par jour) est recommandée pour les lésions avancées ou menaçant la macula. Le fluconazole à la dose de 400 mg à 800 mg par jour (dose de charge 12 mg/kg par jour puis 6 mg/kg à 12 mg/kg par jour) est une alternative possible pour les endophtalmies moins sévères. L'amphotéricine B de forme liposomale (*Ambisome*) à la dose de 3 mg/kg à 5 mg/kg par jour, le voriconazole (dose de charge à 6 mg/kg deux fois par jour le premier jour, puis 3 mg/kg ou 4 mg/kg deux fois par jour) ou une échinocandine peuvent être utilisés pour traiter les patients intolérants ou résistants aux premiers traitements cités ;

– la durée de traitement recommandée est d'au moins quatre à six semaines et est déterminée par la stabilisation ou la résolution des lésions confirmées par des examens ophtalmologiques répétés ;

– les experts recommandent de discuter la vitrectomie et des injections intravitréennes d'antifongiques en cas d'endophtalmie sévère avec hyalite.

Polyènes : amphotéricine B

L'amphotéricine B (*Fungizone*) est la molécule de référence pour le traitement de la candidose oculaire [24]. La voie d'administration est intraveineuse. Les études préconisent une dose cumulée de 1 000 mg en cas d'atteinte choriorétinienne seule, et de 1 500 mg à 3 000 mg en cas d'atteinte vitréenne [26, 68]. Chez le nouveau-né, la dose ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg par jour du fait de sa néphrotoxicité [30]. Elle impose une surveillance hebdomadaire de la numération-formule sanguine (anémie normochrome), du ionogramme sanguin (hypokaliémie) et, parfois, de sa concentration plasmatique (concentration efficace : 0,5 µg/ml à 2 µg/ml). Sa forme liposomale (*Ambisome*) est moins néphrotoxique et a moins d'effets secondaires, mais la dose quotidienne est d'au moins 3 mg/kg par jour. L'amphotéricine B agit en altérant la membrane fongique par fixation sur l'ergostérol et est fongistatique pour le *Candida* et la plupart des mycoses profondes (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*). L'amphotéricine B n'a pas une bonne pénétration intraoculaire par voie intraveineuse, ni en sous-conjonctivale (2,85 % de passage vitréen) [69, 70] ; de ce fait, elle nécessite souvent d'être associée à des injections intraoculaires d'amphotéricine B. Or, l'amphotéricine B est toxique pour la rétine et peut entraîner une nécrose rétinienne [71]. Son injection dans le vitré doit être centrale et lente, la dose généralement conseillée est de 5 µg à 10 µg par injection [71, 72]. Il n'existe pas de recommandation sur le nombre et la fréquence de ces injections. Après vitrectomie, la clairance dans le vitré de l'amphotéricine B administrée lors d'injections intravitréennes est augmentée [73].

Analogues de pyrimidine : flucytosine

La flucytosine (*Ancotil*) ne doit pas être utilisée seule dans le traitement d'une candidose car il existe un taux élevé de mutation à l'origine de résistance. Cette résistance est estimée à 18 % pour *Candida albicans* aux États-Unis, mais est moins élevée en Europe (1,88 %) [74, 75]. Il est donc recommandé de l'associer à l'amphotéricine B dans le traitement de l'endophtalmie à *Candida*. Cette association amphotéricine B-flucytosine est le traitement de l'endophtalmie candidosique, recommandé en cas de lésions sévères ou menaçant la macula [67]. La dose de flucytosine est de 100 mg/kg à 150 mg/kg par jour, administrée en quatre fois *per os* ou intraveineux. Son élimination rénale est rapide et sa toxicité essentielle est hématologique dose-dépendante — avec risque d'aplasie potentiellement mortelle si les taux sériques dépassent 100 µg/ml. Sa diffusion méningée, urinaire et tissulaire est bonne. Sa diffusion oculaire est bonne, avec un passage de 34 % dans le vitré [70]. Après avoir été transformée en fluoro-uracile par la cytosine déaminase des cellules fongiques sélectivement, elle inhibe la thymidylate synthétase et empêche la synthèse des acides nucléiques.

Azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole

Les dérivés azolés jouent depuis longtemps un rôle clé dans le traitement des infections fongiques. Le spectre des azolés est moins large que celui de l'amphotéricine B : ils sont peu actifs sur certains *Candida* [76]. Les azolés rendent la membrane des levures perméables en inhibant la synthèse d'ergostérol, par inhibition de la cytochrome P450 déméthylase, et inhibent la croissance cellulaire [77]. Le fluconazole (*Triflucan*) s'est progressivement imposé, grâce à son efficacité et sa bonne tolérance, comme le traitement de référence des candidoses systémiques, malgré une activité limitée sur *Candida glabrata* et nulle sur *C. krusei* [77, 78]. Les azolés ont une meilleure pénétration oculaire que l'amphotéricine B : ainsi, dans un œil de lapin inflammatoire, le rapport concentration du fluconazole dans l'humeur aqueuse sur celle dans le sérum est de 64,70 %, dans le vitré ce rapport est de 27,70 % ; pour le kétoconazole (*Nizoral*), ces rapports décroissent : 57,60 % et 28,10 % ; de même que pour l'itraconazole (*Sporanox*) : 43,20 % et 10,30 % [79]. La dose de fluconazole recommandée est de 6 mg/kg à 12 mg/kg par jour [67]. Une étude randomisée comparant le

fluconazole à l'amphotéricine B dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques ne retrouve pas de différence significative [80]. Dans cette étude, treize patients avec une endophtalmie à *Candida* ont tous été guéris par l'amphotéricine B et quinze des seize patients avec endophtalmie traités par fluconazole ont été guéris — le seizième patient s'est aggravé malgré un traitement élargi à l'amphotéricine B et a bénéficié d'une vitrectomie. Le kétoconazole et l'itraconazole ont une moins bonne pénétration intraoculaire que le fluconazole. L'association du kétoconazole avec l'amphotéricine B n'est pas recommandée car elle est antagoniste et entraîne une résistance de *Candida* à l'amphotéricine B par déplétion de l'ergostérol [81].

Le voriconazole (*Vfend*) est un nouveau triazolé avec un spectre étendu à *Aspergillus* sp. (sans précision d'espèce), à tous les *Candida* spp., dont *C. krusei* (résistant au fluconazole) et *C. glabrata*, et à *Fusarium* sp. Le traitement est commencé à la dose de 6 mg/kg toutes les douze heures pendant vingt-quatre heures, puis poursuivi à 4 mg/kg toutes les douze heures par voie intraveineuse. Sa bonne biodisponibilité de 96 % permet une utilisation par voie orale [82]. Sa pénétration intraoculaire est bonne puisqu'il existe un passage de 38,1 % de la molécule dans le vitré [83]. Plusieurs cas d'endophtalmies à *Candida* résolutives avec un traitement par voriconazole ont été rapportés [84-86]. Son mode d'action est identique aux autres azolés. Le voriconazole peut entraîner des effets secondaires : fièvre, sepsis, rash, nausées, vomissements, diarrhée, œdème périphérique, douleur abdominale, trouble respiratoire. Des troubles visuels secondaires sont rencontrés chez 35 % des patients : photophobie, flou visuel, trouble de la vision des couleurs, diminution d'amplitude de l'onde b à l'ERG. Ces effets visuels sont réversibles à l'arrêt du traitement [87].

Échinocandines : caspofungine

Il existe trois molécules disponibles : caspofungine (*Caspofungin*), micafungine (*Mycamine*) et anidulafungine (*Eraxis*). Ces molécules agissent en inhibant la β-D-glucan synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse de la paroi des cellules fongiques [82]. Les cellules des mammifères ne produisant pas de β-D-glucan, la toxicité des échinocandines est limitée chez l'homme. Il y a peu de données concernant ces molécules dans l'endophtalmie candidosique. Leur passage dans le vitré semble être faible et dose-dépendant [88, 89]. Des cas de guérison d'endophtalmie candidosique après traitement intraveineux par caspofungine ont été rapportés avec des doses de 0,6 mg/kg à 1 mg/kg par jour [90].

PLACE DE LA CHIRURGIE

La vitrectomie par la pars plana est indiquée lorsqu'il existe une menace maculaire, une aggravation malgré un traitement médical bien conduit ou une hyalite sévère [67]. Elle permet d'affirmer le diagnostic mycologique, de diminuer la charge infectieuse et pourrait prévenir le risque de cicatrice rétractile par un décollement de la hyaloïde postérieure. Cependant, il existe peu d'études concernant la place de la vitrectomie dans l'endophtalmie candidosique [40]. Dans une série de quatre cas, la vitrectomie avec pelage de membrane épirétinienne tractionnelle, séquellaire d'endophtalmie candidosique, a permis une amélioration de l'acuité visuelle chez tous les patients [50].

PRÉVENTION

Une meilleure connaissance des facteurs de risque d'endophtalmie à *Candida* permettra de lutter plus efficacement contre cette pathologie. Cela passe notamment par des recommandations dans la prise en charge de la candidémie [67]. Ainsi, en cas de candidémie chez un patient non neutropénique, un traitement par fluconazole intraveineux à la dose de 6 mg/kg par jour pendant deux semaines est recommandé, après une dose de charge de 12 mg/kg et après disparition de la candidémie et des symptômes associés, ainsi que l'ablation d'un éventuel cathéter veineux [67]. D'autres facteurs de risque doivent être corrigés : lutte contre l'hyperglycémie, diminution ou arrêt des corticostéroïdes, adaptation d'une antibiothérapie. Chez le patient neutropénique, le traitement recommandé de la candidémie est un échinocandine de type caspofungine, à 70 mg en dose de charge puis 50 mg par jour pendant deux semaines également [67].

La détection précoce des cas d'endophtalmie candidosique est une priorité et doit faire pratiquer un examen ophtalmologique avec fond d'œil dilaté au moins une fois au troisième jour de la candidémie pour un diagnostic précoce, voire au quinzième jour car des cas tardifs ont été décrits [91, 92].

Autres infections mycotiques

ASPERGILLOSE

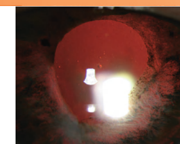
Cause rare d'uvéite endogène, elle implique le plus souvent *Aspergillus fumigatus* et *A. flavus*. Le point de départ de l'aspergillose est souvent le poumon, vient ensuite le foie [93]. Cette infection survient sur un terrain immunodéprimé (patient transplanté) et chez les toxicomanes [94, 95]. L'infection oculaire fait souvent suite à une aspergillose disséminée. L'aspect au fond d'œil est celui d'un infiltrat choriorétinien jaune [96]. Le pôle postérieur est fréquemment atteint avec, souvent, une inflammation importante et des hémorragies rétiniennes associées. Les lésions dues à *A. fumigatus* seraient plus larges, hémorragiques et ischémiques que celles rencontrées avec *C. albicans* selon Hunt et Glasgow [97].

CRYPTOCOCCOSE

Due à *Cryptococcus neoformans*, cette uvéite endogène touche une population en contact avec les fientes des pigeons. L'infection se fait par inhalation de spores [98]. Elle touche des patients sains mais plus fréquemment les patients immunodéprimés. Il s'agit de l'uvéite endogène mycotique la plus fréquente chez le patient atteint de sida. Une méningite fongique précède l'atteinte oculaire, parfois plusieurs mois avant [99-101]. L'atteinte oculaire est le plus souvent une choriorétinite multifocale avec des foyers blanc-jaune de taille variable, parfois associés à une vascularite rétinienne, un décollement séreux rétinien, des précipités rétrocornéens en « graisse de mouton », une hyalite à exsudats brunâtres [102, 103].

HISTOPLASMOSE

Elle est due à *Histoplasma capsulatum*, champignon dimorphe répandu dans le centre et l'est des États-Unis, que l'on trouve dans les rivières et les fientes d'oiseaux [104]. L'infection acquise par voie respiratoire après inhalation débute par une pneumopathie pouvant donner des calcifications mimant une tuberculose. L'atteinte disséminée aboutit à des adénopathies multiples et une hépatosplénomégalie. Dans 90 % des cas, la contamination est asymptomatique. Les lésions au fond d'œil sont une choroïdite multifocale avec des lésions dépigmentées et atrophiques de petite taille (200 µm), dénommés « *histo-spots* » [105-107] (cf. chapitre 41).



COCCIDIOÏDOMYCOSE

Endémique en Californie à la San Joaquin Valley, en Arizona, au Nouveau Mexique, à l'ouest du Texas, en Amérique du Sud, cette infection est due à *Coccidioides immitis* [108]. La pénétration des spores (présentes dans la poussière des sols de régions arides ou semi-arides) se fait par voie aérienne et entraîne une toux associée à de la fièvre et des malaises. On peut observer également un érythème noueux, des arthralgies, une épisclérite et une sclérite [109]. La plupart des sujets sont immunocompétents. L'atteinte postérieure est une choroïdite multifocale avec des foyers de moins d'un diamètre papillaire, blanc-jaune [110, 111]. Une uvéite antérieure avec des précipités rétrocornéens en « graisse de mouton » peut être associée, ainsi qu'une atteinte du nerf optique. L'atteinte oculaire est souvent associée à une coccidioïdomycose sévère disséminée [112].

BLASTOMYCOSE

La blastomycose est une granulomatose due à *Blastomyces dermatitidis* décrite aux États-Unis, en Afrique et en Amérique centrale [103]. Les sites de l'infection peuvent être la peau, les poumons, les articulations, l'appareil génito-urinaire et l'œil. L'atteinte oculaire est variable : de la simple lésion choroïdienne unique à l'endophtalmie totale avec nécrose rétinienne [3, 113].

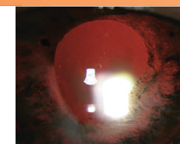
SPOROTRICHOSE

Due à *Sporothrix schenckii*, champignon dimorphe saprophyte du sol et des végétaux, l'atteinte est plus souvent d'origine traumatique qu'endogène. La porte d'entrée est cutanée, le plus souvent lors d'un traumatisme. La population la plus à risque est composée d'agriculteurs, manutentionnaires, mineurs, jardiniers (on a parlé de « maladie des éleveurs de roses »), bouchers [114]. Les lésions oculaires rencontrées sont l'uvéite granulomateuse avec hypopion, la nécrose choriorétinienne, des foyers blancs duveteux rétiniens [3, 115-117]. L'immunodépression (sida) semble être un facteur de risque [118]. Le traitement de choix est l'amphotéricine B ou le fluconazole.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Okada AA, Johnson RP, Liles WC *et al*. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994, *101* : 832-838.
[2] Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998, *43* : 193-224.
[3] Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG *et al*. Endogenous Candida endophthalmitis. Management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology* 1990, *97* : 666-672.
[4] Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ *et al*. Ocular manifestations of Candida septicemia : review of seventy-six cases of hematogenous Candida endophthalmitis. *Medicine (Baltimore)* 1974, *53* : 47-75.
[5] Tarkkanen A, Tommila V, Valle O *et al*. Endogenous fungus endophthalmitis due to Candida albicans. *Br J Ophthalmol* 1967, *51* : 188-192.
[6] Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982, *89* : 789-796.
[7] McDonnell PJ, McDonnell JM, Brown RH *et al*. Ocular involvement in patients with fungal infections. *Ophthalmology* 1985, *92* : 706-709.
[8] Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ *et al*. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994, *101* : 1302-1309.
[9] Brooks RG. Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1989, *149* : 2226-2228.
[10] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999, *27* : 520-532.
[11] Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE *et al*. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997, *28* : 185-194.
[12] Feman SS, Nichols JC, Chung SM *et al*. Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002, *100* : 67-70.
[13] Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995, *155* : 1177-1184.
[14] Leibovitch I, Lai T, Raymond G *et al*. Endogenous endophthalmitis : a 13-year review at a tertiary hospital in South Australia. *Scand J Infect Dis* 2005, *37* : 184-189.
[15] Hatano H, Inoue K, Matoba H *et al*. [Endophthalmitis in Japan – A nationwide study with reference to type and etiology]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991, *95* : 369-376.
[16] Marangon FB, Miller D, Giaconi JA *et al*. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 820-825.
[17] Schiedler V, Scott IU, Flynn HW Jr *et al*. Culture-proven endogenous endophthalmitis : clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 725-731.
[18] Binder MI, Chua J, Kaiser PK *et al*. Endogenous endophthalmitis : an 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)* 2003, *82* : 97-105.
[19] Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006, *20* : 485-506.
[20] Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB *et al*. Natural resistance, iron and infection : a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006, *55* : 251-258.
[21] Rao NA, Hidayat AA. Endogenous mycotic endophthalmitis : variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 244-251.
[22] Wu GS, Rao NA. A novel retinal pigment epithelial protein suppresses neutrophil superoxide generation. I. Characterization of the suppressive factor. *Exp Eye Res* 1996, *63* : 713-725.
[23] Rao NA, Wu GS. Free radical mediated photoreceptor damage in uveitis. *Prog Retin Eye Res* 2000, *19* : 41-68.
[24] Griffin JR, Pettit TH, Fishman LS *et al*. Blood-borne Candida endophthalmitis. A clinical and pathologic study of 21 cases. *Arch Ophthalmol* 1973, *89* : 450-456.
[25] Henderson DK, Hockey LJ, Vukalcic LJ *et al.* Effect of immunosuppression on the development of experimental hematogenous Candida endophthalmitis. *Infect Immun* 1980, *27* : 628-631.
[26] Graham E, Chignell AH, Eykyn S. Candida endophthalmitis : a complication of prolonged intravenous therapy and antibiotic treatment. *J Infect* 1986, *13* : 167-173.
[27] Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against Candida spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000, *15* : 83-90.
[28] Heinemann MH, Bloom AF, Horowitz J. Candida albicans endophthalmitis in a patient with AIDS. Case report. *Arch Ophthalmol* 1987, *105* : 1172-1173.
[29] Schuman JS, Friedman AH. Retinal manifestations of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : cytomegalovirus, Candida albicans, Cryptococcus, toxoplasmosis and Pneumocystis carinii. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983, *103* : 177-190.
[30] Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants : clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984, *73* : 144-152.
[31] Johnson DE, Thompson TR, Green TP *et al*. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (less than 1,500 grams). *Pediatrics* 1984, *73* : 138-143.
[32] Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H *et al*. Analysis of predisposing clinical and laboratory findings for the development of endogenous fungal endophthalmitis. A retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients. *Retina* 2001, *21* : 203-209.

[33] Shankland GS, Richardson MD, Dutton GN. Source of infection in candida endophthalmitis in drug addicts. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 ; *292* : 1106-1107.
[34] Servant JB, Dutton GN, Ong-Tone L *et al*. Candidal endophthalmitis in Glaswegian heroin addicts : report of an epidemic. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985, *104* : 297-308.
[35] Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P *et al*. Presumed ocular candidiasis in drug misusers after intravenous use of oral high dose buprenorphine (Subutex). *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 940-941.
[36] Hirsbein D, Attal P, Gueudry J *et al*. Endophtalmie endogène à Candida secondaire à l'utilisation de la buprénorphine par voie intraveineuse. *J Fr Ophtalmol* 2008, *31* : 180-183.
[37] Alexandridou A, Reginald AY, Stavrou P *et al*. Candida endophthalmitis after tattooing in an asplenic patient. *Arch Ophthalmol* 2002, *120* : 518-519.
[38] Leen CL, Brettle RP. Fungal infections in drug users. *J Antimicrob Chemother* 1991, *28* Suppl A : 83-96.
[39] Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular, and osteoarticular candidiasis in heroin addicts : new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis* 1985, *152* : 577-591.
[40] Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J *et al*. Candida albicans endophthalmitis in brown heroin addicts : response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998, *27* : 1130-1133.
[41] Sorrell TC, Dunlop C, Collignon PJ *et al*. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. *Br J Ophthalmol* 1984, *68* : 841-845.
[42] Samiy N, D'Amico DJ. Endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996, *36* : 147-162.
[43] Horcajada JP, Fernandez-Sampedro M, Garcia-Palomo D *et al*. Endogenous ocular candidiasis : changes in epidemiology and factors associated with poor functional outcome. *Scand J Infect Dis* 2007, *39* : 225-230.
[44] Gualino O, Quintyn JC, Soler V *et al*. Oblitération d'une branche artérielle par un foyer à Candida. *J Fr Ophtalmol* 2005, *28* : 965-967.
[45] Ishibashi Y. Proposed classification of stages of endogenous fungal endophthalmitis. *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)* 1993, *47* : 845-849.
[46] Sato Y, Miyasaka S, Shimada H. Prognosis of endogenous fungal endophthalmitis and utility of Ishibashi's classification. *Jpn J Ophthalmol* 2001, *45* : 181-186.
[47] Jampol LM, Sung J, Walker JD *et al*. Choroidal neovascularization secondary to Candida albicans chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 643-649.
[48] Dellon AL, Stark WJ, Chretien PB. Spontaneous resolution of endogenous Candida endophthalmitis complicating intravenous hyperalimentation. *Am J Ophthalmol* 1975, *79* : 648-654.
[49] Le Thien L, Fajnkuchen F, Chaine G. Choriorétinite candidosique chez les toxicomanes. À propos de 2 cas. *J Fr Ophtalmol* 1998, *21* : 387-392.
[50] McDonald HR, De Bustros S, Sipperley JO. Vitrectomy for epiretinal membrane with Candida chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990, *97* : 466-469.
[51] Aguilar GL, Blumenkrantz MS, Egbert PR *et al*. Candida endophthalmitis after intravenous drug abuse. *Arch Ophthalmol* 1979, *97* : 96-100.
[52] Henderson DK, Edwards JE Jr, Ishida K *et al*. Experimental hematogenous Candida endophthalmitis : diagnostic approaches. *Infect Immun* 1979, *23* : 858-862.
[53] Akler ME, Vellend H, McNeely DM *et al*. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1995, *20* : 657-664.
[54] Jaeger EE, Carroll NM, Choudhury S *et al*. Rapid detection and identification of Candida, Aspergillus, and Fusarium species in ocular samples using nested PCR. *J Clin Microbiol* 2000, *38* : 2902-2908.
[55] Hidalgo JA, Alangaden GJ, Eliott D *et al*. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of Candida albicans DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 2000, *181* : 1198-1201.
[56] Okhravi N, Adamson P, Mant R *et al*. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism mediated detection and speciation of Candida spp causing intraocular infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 859-866.
[57] Burgener-Kairuz P, Zuber JP, Jaunin P *et al*. Rapid detection and identification of Candida albicans and Torulopsis (Candida) glabrata in clinical specimens by species-specific nested PCR amplification of a cytochrome P-450 lanosterol-alpha-demethylase (L1A1) gene fragment. *J Clin Microbiol* 1994, *32* : 1902-1907.
[58] Makimura K, Murayama SY, Yamaguchi H. Detection of a wide range of medically important fungi by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1994, *40* : 358-364.
[59] Kan VL. Polymerase chain reaction for the diagnosis of candidemia. *J Infect Dis* 1993, *168* : 779-783.
[60] Niesters HG, Goessens WH, Meis JF *et al*. Rapid, polymerase chain reaction-based identification assays for Candida species. *J Clin Microbiol* 1993, *31* : 904-910.
[61] Crampin AC, Matthews RC. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis of candidosis by amplification of an HSP 90 gene fragment. *J Med Microbiol* 1993, *39* : 233-238.
[62] Persat F, Ranque S. Strengths and limitations of fungal serodiagnosis. *La lettre de l'infectiologue* 2009, *24* : 8-18.
[63] Vasseneix C, Bodaghi B, Muraine M *et al*. Intérêt des prélèvements intraoculaires dans le diagnostic étiologique des uvéites présumées infectieuses. *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 398-403.
[64] Malecaze F, Arne J-L, Bec P *et al*. Candida endophthalmitis after heroin abuse. *Mycopathologia* 1985, *92* : 73-76.
[65] Bessieres M-H, Malecaze F, Linas M-D *et al*. [Local production of specific antibodies in the aqueous humor in experimental Candida endophthalmia in rabbits]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1987, *45* : 651-656.
[66] Chignell AH. Endogenous candida endophthalmitis. *J R Soc Med* 1992, *85* : 721-724.
[67] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D *et al*. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, *48* : 503-535.
[68] Schmid S, Martenet AC, Oelz O. Candida endophthalmitis : clinical presentation, treatment and outcome in 23 patients. *Infection* 1991, *19* : 21-24.
[69] Green WR, Bennett JE, Goos RD. Ocular penetration of amphotericin B : A report of laboratory studies and a case report of postsurgical cephalosporium endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1965, *73* : 769-775.
[70] O'Day DM, Head WS, Robinson RD *et al*. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr Eye Res* 1985, *4* : 131-134.
[71] Axelrod AJ, Peyman GA, Apple DJ. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. *Am J Ophthalmol* 1973, *76* : 578-583.
[72] Stern GA, Fetkenhour CL, O'Grady RB. Intravitreal amphotericin B treatment of Candida endophthamitis. *Arch Ophthalmol* 1977, *95* : 89-93.
[73] Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle I *et al*. Amphotericin clearance in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Ophthalmology* 1985, *92* : 1601-1605.
[74] Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH *et al*. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004, *42* : 1519-1527.
[75] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J *et al*. Candidaemia in Europe : epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006, *27* : 359-366.
[76] Weishaar PD, Flynn HW Jr, Murray TG *et al*. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. Clinical features and treatment outcomes. *Ophthalmology* 1998, *105* : 57-65.
[77] Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994, *330* : 263-272.
[78] Wolff M, Bouadma L, Mourvillier B. Apport des nouveaux azolés dans la prise en charge des infections fongiques. *Thérapie* 2006, *61* : 227-233.
[79] Savani DV, Perfect JR, Cobo LM *et al*. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987, *31* : 6-10.
[80] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM *et al*. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia



in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994, *331* : 1325-1330.

[81] Sud IJ, Feingold DS. Effect of ketoconazole on the fungicidal action of amphotericin B in Candida albicans. *Antimicrob Agents Chemother* 1983, *23* : 185-187.

[82] Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis : focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007, *27* : 1711-1721.

[83] Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER *et al*. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 42-47.

[84] Varma D, Thaker HR, Moss PJ *et al*. Use of voriconazole in candida retinitis. *Eye* 2005, *19* : 485-487.

[85] Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF *et al*. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 135-140.

[86] Jang GJ, Kim KS, Shin WS *et al*. Treatment of Candida chorioretinitis with voriconazole. *Korean J Ophthalmol* 2005, *19* : 73-76.

[87] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole : a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003, *36* : 630-637.

[88] Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366) : reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, *45* : 2845-2855.

[89] Groll AH, Mickiene D, Petraitis V *et al*. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, *45* : 3322-3327.

[90] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C *et al*. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002, *347* : 2020-2029.

[91] Krishna R, Amuh D, Lowder CY *et al*. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis ? *Eye* 2000, *14* : 30-34.

[92] Omuta J, Uchida K, Yamaguchi H *et al*. Histopathological study on experimental endophthalmitis induced by bloodstream infection with Candida albicans. *Jpn J Infect Dis* 2007, *60* : 33-39.

[93] Kotwal MR, Rinchhen CZ. Primary aspergillosis with multisystem dissémination. *Lancet* 1981, *1* : 562.

[94] Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle *et al*. Endogenous Aspergillus endophthalmitis in drug abusers. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 859-862.

[95] Wilmarth SS, May DR, Roth AM *et al*. Aspergillus endophthalmitis in an intraveinous drug abuser. *Ann Ophthalmol* 1983, *15* : 470-472.

[96] Bodoia RD, Kinyoun JL, Qingli L *et al*. Aspergillus necrotizing retinitis : a clinico-pathologic study and review. *Retina* 1989, *9* : 226-231.

[97] Hunt KE, Glasgow BJ. Aspergillus endophthalmitis. An unrecognized endemic disease in orthopic liver transplantation. *Ophthalmology* 1996, *103* : 757-767.

[98] Diamond RD. Cryptococcus neoformans. *In :* Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (ed.). *Principles and practice of infectious diseases*. 2nd edition. John Wiley & Sons, 1985.

[99] Henderly DE, Liggett PE, Rao NA. Cryptococcal chorioretinitis and endophthalmitis. *Retina* 1987, *7* : 75-79.

[100] Hiles DA, Font RL. Bilateral intraocular cryptococcosis with unilateral spontaneous regression. Report of a case and review of the literature. *Am J Ophthalmol* 1968, *65* : 98-108.

[101] Shields JA, Wright DM, Augsburger JJ *et al*. Cryptococcal chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 1980, *89* : 210-217.

[102] Weiss C, Perry IH, Shevky MC. Infection of the human eye with Cryptococcus neoformans ; Torula histolytica ; Cryptococcus hominis. A clinical and experimental study with a new diagnostic method. *Arch Ophthal* 1948, *39* : 739-751.

[103] Pettit TH, Edwards JE, Purdy EP *et al*. Endogenous fungal endophthalmitis. *In* : Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (ed.). *Ocular infection and immunity*. Mosby YearBook, St. Louis, 1996 : 1262-1285.

[104] Burgess DB. Ocular histoplasmosis syndrome. *Ophthalmology* 1986, *93* : 967-968.

[105] Weingeist TA, Watzke RC. Ocular involvement by histoplasma capsulatum. *Int Ophthalmol Clin* 1983, *23* : 33-47.

[106] Specht CS, Mitchell KT, Bauman AE *et al.* Ocular histoplasmosis with retinitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991, *98* : 1356-1359.

[107] Goldstein BG, Buettner H. Histoplasmic endophthalmitis. A clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1983, *101* : 774-777.

[108] Increase in coccidioidomycosis-Arizona, 1998-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, *52* : 109-112.

[109] Rodenbiker HT, Ganley JP. Ocular coccidioidomycosis. *Surv Ophthalmol* 1980, *24* : 263-290.

[110] Glasgow BJ, Brown HH, Foos RY. Miliary retinitis in coccidioidomycosis. *Am J Ophthalmol* 1987, *104* : 24-27.

[111] Zakka KA, Foos RY, Brown WJ. Intraocular coccidioidomycosis. *Surv Ophthalmol* 1978, *22* : 313-21.

[112] Blumenkranz MS, Stevens DA. Endogenous coccidioidal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1980, *87* : 974-984.

[113] Li S, Perlman JI, Edward DP *et al*. Unilateral Blastomyces dermatitidis endophthalmitis and orbital cellulitis. A case report and literature review. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1466-1470.

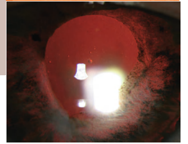
[114] Mackenzie DWR. Subcutaneous mycoses. *In :* Strickland GT (ed). *Hunter's tropical medicine*. 7th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1991 : 510-515.

[115] Cassady JR, Foerster HC. Sporotrichum schenckii endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1971, *85* : 71-74.

[116] Font RL, Jakobiec FA. Granulomatous necrotizing retinochoroiditis caused by Sporotrichum schenkii. Report of a case including immunofluorescence and electron microscopical studies. *Arch Ophthalmol* 1976, *94* : 1513-1519.

[117] Gordon DM. Ocular sporotrichosis. *Arch Ophthalmol* 1947, *37* : 56-72.

[118] Kurosawa A, Pollock SC, Collins MP *et al*. Sporothrix schenckii endophthalmitis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 376-380.



CHAPITRE 20

Segmentites antérieures à virus de la famille Herpès

G. THURET, N. CAMPOLMI

Parmi les uvéites, l'uvéite antérieure est la forme clinique la plus fréquente. Il s'agit donc d'une préoccupation tout à fait courante en ophtalmologie omnipraticienne. Seule une petite frange d'entre elles est référée en seconde intention dans des centres hospitaliers, essentiellement lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée ou que les séquelles nécessitent une prise en charge plus lourde. Les uvéites dites « idiopathiques » — qualificatif qui ne reflète probablement que notre ignorance — sont les plus fréquentes, devant les uvéites liées au HLA-B27 ; viennent ensuite les uvéites virales, qui pourraient représenter 10 % des uvéites antérieures [1, 2]. Il est malgré tout primordial de savoir évoquer une étiologie virale devant une uvéite antérieure, car il peut exister une démarche diagnostique et surtout thérapeutique particulière.

Certaines uvéites antérieures virales peuvent avoir une manifestation clinique typique, connue de très longue date, qui fait évoquer sans trop de difficulté une uvéite à *herpes simplex virus* (HSV) ou une uvéite à virus de la varicelle et du zona (VZV) avec leurs conséquences thérapeutiques évidentes. D'autres manifestations sont moins typiques et nous essayerons de présenter les caractéristiques cliniques qui doivent orienter vers une étiologie spécifique. La description de nouvelles entités cliniques pour ces deux virus est désormais exceptionnelle [3]. L'implication d'HSV dans certains syndromes de Fuchs reste possible, même si les articles les plus récents évoquent le virus de la rubéole [4]. Il en est de même pour certains cas de syndrome de Posner-Schlossman [5], même si, plus récemment là encore, la responsabilité du cytomégalovirus (CMV) dans certaines crises « glaucomato-cyclitiques » récidivantes a également été fortement suggérée, ce qui pourrait à l'avenir influencer notre prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le rôle du virus d'Epstein-Bar (EBV) dans de très nombreuses affections ophtalmiques doit en revanche certainement être considéré avec beaucoup de prudence, compte tenu de sa haute séroprévalence ; son implication a été rapportée dans plusieurs cas d'uvéites antérieures atypiques, mais il semble nécessaire de colliger les cas pour mieux définir s'ils constituent une entité à part. Enfin, parmi les derniers membres de la famille des virus Herpès, HHV-6 a été décrit dans une panuvéite unilatérale sévère [6], témoignant de notre constante progression dans la compréhension des uvéites antérieures auparavant classées dans le fourre-tout des uvéites dites idiopathiques.

La famille des virus Herpès (*Herpesviridae*) compte cent vingt membres, tous virus enveloppés à ADN linéaire de haut poids moléculaire. Parmi eux, seuls huit virus infectent l'homme ; ces herpèsvirus humains (*Human Herpesvirus*, notés HHV-1 à HHV-8) dérivent probablement d'un ancêtre commun[1] :

– HHV-1 et HHV-2 : *herpes simplex virus* 1 et 2 (HSV-1 et 2) ;

– HHV-3 : virus de la varicelle et du zona (*varicella-zona virus*, VZV) ;

– HHV-4 : cytomégalovirus (CMV) ;

– HHV-5 : virus d'Epstein-Barr (EBV) ;

– HHV-6 et HHV-7 : virus lymphotropes provoquant les exanthèmes subits chez l'enfant ;

– HHV-8 : agent étiologique de toutes les formes de sarcome de Kaposi.

Le seul réservoir de ces virus est l'homme. Ils ont également en commun de persister dans l'organisme après la phase de primo-infection, sous une forme latente. Les sites de latence bien identifiés diffèrent selon les virus (ganglions sensitifs pour HSV et VZV, lymphocytes pour EBV, monocytes et macrophages pour CMV). Le tableau 20-I résume les principales manifestations non ophtalmiques et ophtalmiques de ces virus chez l'homme.

Pour l'ensemble des virus de la famille Herpès, se pose la difficile question de la prévention des récidives. En pratique, ce sont évidemment celles de HSV et VZV qui sont des préoccupations quotidiennes. Les récidives du CMV relèvent encore du domaine de la recherche fondamentale et clinique.

Les antiviraux modernes — l'aciclovir (1979) puis sa prodrogue le valaciclovir (1993), et le ganciclovir (1982) — ont radicalement changé l'évolution des herpès oculaires depuis quarante ans. Tous sont des agents virostatiques. L'intrication permanente de l'effet cytopathogène propre des virus et de la cytotoxicité des effecteurs de la défense immunitaire dans la pathogénie des lésions tissulaires explique parfaitement la dualité de nos traitements, en particulier dans les segmentites antérieures (c'est-à-dire les tableaux cliniques de kérato-uvéites) : antiviraux et immunosuppresseurs/anti-inflammatoires.

Ce chapitre présente successivement et par ordre de fréquence en pratique clinique, les caractéristiques épidémiologiques, les mécanismes pathogéniques connus ou supposés, les manifestations

1. Les virus Herpès seraient apparus il y a un million d'années à partir d'un ancêtre commun et se seraient ensuite diversifiés. Au cours de l'évolution, HSV-1 a connu des réarrangements d'ADN. Une étroite association entre le génotype d'HSV-1 et les populations humaines semble probable : par son polymorphisme, HSV-1 constituerait un marqueur des populations humaines [7, 8].

cliniques fréquentes et celles plus rares, les méthodes diagnostiques disponibles et les traitements spécifiques pour chacun des virus. Est volontairement exclu de ce chapitre tout ce qui est du domaine de la virologie et de l'immunologie fondamentales. Par ailleurs, les atteintes oculaires limitées à la cornée, sans atteinte uvéale, ne sont pas traitées ici.

Uvéites antérieures à virus *herpes simplex*

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION OCULAIRE

En l'absence de données spécifiques à la physiopathologie de l'atteinte uvéale antérieure par le virus de l'herpès (*herpes simplex virus*, HSV), un rappel général de la physiopathologie de l'infection oculaire est présenté. Quatre modes d'infection des tissus oculaires existent [9] :

– primo-infection oculaire ;

– atteinte oculaire chez un patient déjà séropositif mais contaminé sur un autre site (contamination par la muqueuse labiale, par exemple) ;

– récurrence sur le même site (le tissu étant supposé avoir connu une phase sans virus résiduel) ;

– co-infection (ou surinfection) avec une autre souche virale d'HSV.

PRIMO-INFECTION

Par définition, la primo-infection ne peut être affirmée que lors de l'apparition d'une manifestation clinique pathognomonique de l'herpès ou dont l'origine herpétique est prouvée par un test biologique, chez un patient naïf pour le virus (séronégatif). Rappelons cependant d'emblée que le recours aux examens complémentaires est le plus souvent inutile en pratique.

Les deux HSV sont des virus dermoneurotropes. HSV-1 se transmet principalement par voie orale et HSV-2 par voie sexuelle. La contamination se fait par contact direct avec des fluides biologiques contaminés. Il s'agit vraisemblablement le plus souvent de salive ou de larmes de porteurs sains excrétant périodiquement des virus [10]. Des lésions infectées peuvent bien entendues être contaminantes : le prototype est la transmission à partir de l'herpès labial d'un autre sujet. Le tropisme de HSV-1 pour la partie céphalique et d'HSV-2 pour la région génitale est cependant loin d'être absolu : si HSV-2 a pu être identifié dans quelques cas de kératites (nouveau-né) et plusieurs cas de rétinites nécrosantes, HSV-1 est couramment et de plus en plus souvent responsable d'infections génitales [8] (cf. *infra* « Épidémiologie »).

La sphère oropharyngée est le plus souvent concernée. L'œil et ses annexes ne sont donc pas les principaux sites de contamination. HSV-1 peut néanmoins infecter directement la cornée en cas de traumatisme (épithélial le plus souvent). La contamination peut également s'effectuer par la conjonctive saine [9]. Chez la souris, l'atteinte de la surface oculaire après projection de gouttelettes dépend de l'âge, de la charge virale et du type de souche d'HSV-1. Les animaux jeunes se contaminent plus facilement et une contamination précoce provoque une pathologie oculaire plus sévère [11].

La réplication virale a lieu sur le site d'inoculation puis s'étend localement. Par définition, une primo-infection ne rencontre pas immédiatement d'obstacle immunologique chez le sujet naïf. La réaction immunitaire se développe progressivement jusqu'à stopper la prolifération virale — la situation est radicalement différente dans les réactivations virales où les effecteurs immunitaires jouent un rôle majeur dans les manifestations cliniques, en limitant l'extension de l'infection mais en aggravant parfois considérablement les signes cliniques comme dans les kératites disciformes et probablement aussi dans les segmentites antérieures.

Seul un infime pourcentage des primo-infections oculaires sont symptomatiques. La plupart des primo-infections conjonctivales passent inaperçues, comme simple conjonctivite. Lorsque la symptomatologie est plus bruyante, les lésions de primo-infection du globe oculaire restent plus souvent conjonctivales (conjonctivite exsudative, parfois ulcérée) que cornéennes (kératite ponctuée, stellaire ou dendritique, kératite limbique pathognomonique de primo-infection). Sauf exception, les lésions sont unilatérales mais elles peuvent être multiples : œil, peau et muqueuse buccale de façon concomitante, par exemple [12].

Il n'a pas été décrit de primo-infection herpétique révélée par une segmentite herpétique.

Après une phase de réplication virale initiale, le virus connaît une phase de latence.

LATENCE

La latence est définie par la présence du génome viral (détectable par biologie moléculaire) en l'absence d'infection clinique manifeste (et en absence de production de protéines virales détectable par immunocytochimie).

Le ganglion trigéminé est le principal site de latence de HSV-1 [13] mais de nombreuses autres structures neurologiques connectées directement ou indirectement au tractus optique sont concernées. Ceci a été bien démontré chez la souris [14-16]. L'établissement d'une latence dans la partie oculaire du ganglion trigéminé est requis pour l'apparition de récurrences oculaires. Cette infection peut être réalisée même en cas d'inoculation non oculaire [16, 17].

Sur le plan moléculaire, la latence est définie par la présence d'ADN viral épisomal (c'est-à-dire non intégré au génome de l'hôte) et de certains transcrits (ARN) ; la très grande majorité de ces ARN sont des transcrits associés à la latence (LAT, pour *Latency-Associated Transcripts*), dont on a longtemps pensé qu'ils étaient les seuls présents, sans autres transcrits témoignant du cycle de réplication viral [18]. Les LAT sont des formes circulaires d'ARN possédant des mécanismes propres de résistance à la dégradation. Ils possèdent des propriétés antiapoptotiques, anti-interféron et stimulent la survie neuronale. Ils ne codent pas des protéines mais pourraient être des précurseurs de microARN capables d'interagir et de bloquer d'autres transcrits viraux impliqués, eux, dans la réplication [19]. Récemment, d'autres transcrits, en particulier ceux des premières protéines nécessaires à l'amorçage du cycle réplicatif du virus ont été mis en évidence. Il semble qu'une interaction entre les LAT et ces transcrits régulent les alternances entre phase de latence et phase de réactivation [20]. D'autres transcrits nécessaires ultérieurement à la cytotoxicité du virus réactivé ont également été décrits [21]. Toujours chez la souris, la sévérité des récurrences cornéennes a pu être corrélée au niveau d'expression des LAT dans le ganglion trigéminé et non à l'importance de la réplication virale lors de la primo-infection cornéenne [22].

Le débat le plus important de ces vingt dernières années concerne l'existence ou non d'une latence intracornéenne, suggérée par Tullo dès 1985 [23] après analyse de boutons cornéens, prélevés à l'occasion de kératoplasties pour séquelles d'herpès, et mise en culture virale. Il faut supposer que HSV peut être latent dans des cellules non neuronales. La présence de matériel génomique viral d'HSV dans des tissus cornéens exempts de manifestation clinique a été confirmée par d'autres auteurs [24, 25]. En 1991, après analyse comparative de boutons cornéens prélevés à l'occasion de

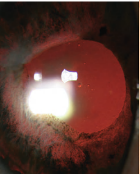


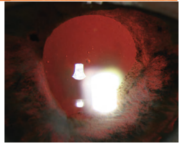
Tableau 20-I – Tableau général des principales manifestations cliniques non ophtalmiques et ophtalmiques, fréquentes et rares, en fonction de l'immunocompétence de l'hôte. Cases grisées : chez l'immunodéprimé.

Sous-famille	Nom	Porte d'entrée	Site de latence reconnu	Manifestations non ophtalmiques	Manifestations ophtalmiques fréquentes	Manifestations ophtalmiques rares
Alphaherpesvirinae	HSV-1	Oropharyngée Cutanée Oculaire Génitale, anale	Ganglions nerveux sensitifs	Fréquent : gingivostomatite aiguë, herpès labial, angine, panaris, herpès génital en augmentation Rare : encéphalite herpétique (100 cas par an en France, la plus fréquente des encéphalites virales), pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg	Blépharites Atteinte des voies lacrymales Conjonctivite folliculaire Kératite superficielle (ulcère dendritique ou géographique) Kératite stromale (disciforme), kératite métaherpétique **Uvéites antérieures (kérato-endothélite, atteinte irienne segmentaire)**	Kératites limbiques de primo-infection **Certains syndromes de Posner-Schlossman** Kératite en archipel Nécrose rétinienne aiguë (ARN, un tiers des ARN)
	HSV-2			Fréquent : herpès génital, anal et péri-anal Rare : herpès néonatal (gravissime)	La dichotomie (gradient céphalocaudal) HSV-1/HSV-2 est de moins en moins respectée : même tableaux que HSV-1 ? (Non démontré)	**Segmentite antérieure néonatale** dans le cadre d'herpès néonatal gravissime mais rarissime, ARN
	HSV-1 HSV-2			Atteinte cutanéomuqueuse plus prononcée, ulcérations digestives, pneumopathie interstitielle, hépatite	Toutes manifestations ci-dessus aggravées	ARN avec hyalite modérée
	VZV	Respiratoire (par gouttelettes, salive) Voie cutanée (plus rare)	Ganglions sensitifs	*Varicelle* – Fréquent : éruption cutanée Rare : ataxie cérébelleuse, encéphalite, polyradiculonévrite, myélite, méningite, syndrome de Reye	Kératites, **uvéites antérieures**	ARN
				Varicelle – Éruption nécrotique, hémorragique, état infectieux sévère, localisation viscérale (pulmonaire, hépatique, neurologique), coagulation intravasculaire disséminée		Nécrose rétinienne progressive (PORN) si immunodépression profonde (taux de CD4 < 50 cellules/mm³)
				Zona – Fréquent : éruption cutanée systématisée, douleurs post-zoostériennes Rares : angéites carotidiennes, myélite, encéphalite	Zona ophtalmique, kératite, **uvéites antérieures**	Paralysie oculomotrice, ARN (deux tiers des ARN au moins)
				Zona – Généralisé avec atteinte cutanée diffuse et localisation viscérale	Fréquence et sévérité accrues du zona ophtalmique	
Betaherpesvirinae	CMV	Respiratoire, buccale, sexuelle (par la salive, le lait, les urines) Transplacentaire	Monocytes/macrophages Cellules souches hématopoïétiques CD34⁺	Fréquent : asymptomatique Rare : fièvre isolée, polyradiculonévrite, myocardite, péricardite, pneumopathie interstitielle, colite ulcéreuse, anémie hémolytique Rare : embryofœtopathie		**Uvéites antérieures hypertensives** **Certains syndromes de Posner-Schlossman** ARN ? (Un cas supposé)
				Transplantation : infection opportuniste la plus fréquente (30 % à 50 %) Sida : taux de CD4 < 50 cellules/mm³		**Rétinite** Angéite givrée (*frosted branch angeitis*)

Tableau 20-I – Tableau général des principales manifestations cliniques non ophtalmiques et ophtalmiques, fréquentes et rares, en fonction de l'immunocompétence de l'hôte. Cases grisées : chez l'immunodéprimé. (suite)

Sous-famille	Nom	Porte d'entrée	Site de latence reconnu	Manifestations non ophtalmiques	Manifestations ophtalmiques fréquentes	Manifestations ophtalmiques rares
	HHV-6	Respiratoire (par la salive) Tissulaire (greffes d'organe) Transplacentaire	Système nerveux ? Cellules souches hématopoïétiques $CD34^+$	Fréquent : exanthème subit du nourrisson Rare : hépatite, pneumopathie interstitielle, lymphome (?)		
				Hépatite fulminante, pneumopathie interstitielle grave		Un cas de panuvéite supposée
Gammaherpesvirinae	EBV	Respiratoire (salive) Sang	Lymphocyte B mémoire	Fréquent : mononucléose infectieuse (fièvre, asthénie, angine érythémato-pultacée, œdème de la luette) Rare : hépatite, rupture de rate, anémie hémolytique, encéphalite, polyradiculonévrite, syndrome cérébelleux, paralyse faciale, méningite, myocardite, pleurésie, lymphome Cancérogenèse : syndrome lymphoprolifératif (lymphome de Burkitt en Afrique, lymphome B, maladie de Hodgkin), carcinome nasopharyngé Autres : syndromes de Sjögren et certaines arthrites rhumatoïdes.	Suspecté (faible niveau de preuve) dans de très nombreuses pathologies : kératite interstitielle nummulaire, syndrome oculoglandulaire de Parinaud, kératoconjonctivite microdendritique, kératite stromale, nodule conjonctival bulbaire	Suspecté (faible niveau de preuve) dans de très nombreuses pathologies : infiltrats cornéens subépithéliaux, **uvéites antérieures**, syndrome irido-cornéo-endothélial, choriorétinite multifocale, rétinite ponctuée externe, syndrome d'histoplasmose oculaire présumée, **Vogt-Koyanagi-Harada**, paralysie du VI, Syndrome de Fisher (ptosis bilatéral, ophtalmoplégie, syndrome cérébelleux, hyporéflexie), névrite optique ARN ? (Un cas décrit)
				Transplantation : lymphome Sida : lymphome cérébral, leucoplasie chevelue de la langue		
	HHV-7	?	Lymphocyte T $CD4^+$	Exanthème subit	Aucune manifestation décrite	Aucune manifestation décrite
	HHV-8	?	Lymphocyte B	?	Aucune manifestation décrite	Aucune manifestation décrite
				Sarcome de Kaposi, lymphome primitif des séreuses, maladie de Castelman	Aucune manifestation décrite	Aucune manifestation décrite

ARN, *Acute Retinal Necrosis*, syndrome de nécrose rétinienne aiguë ; PORN, *Progressive Outer Retinal Necrosis*, syndrome de nécrose rétinienne externe progressive



kératoplasties pour séquelles d'herpès et prélevés dans d'autres indications, Kaye a mis en évidence, en biologie moléculaire (RT-PCR), des LAT dans certaines cornées sans aucun signe moléculaire de réplication virale [26]. Cependant, les LAT n'ont pas été retrouvés dans une autre série similaire qui utilisait une technique différente (hybridation *in situ*, HIS) [27]. Il pourrait également exister une latence intracornéenne sans expression de LAT. La présence de LAT n'est d'ailleurs pas indispensable à la latence puis à la réactivation dans le système nerveux central [18, 28]. Il semble nécessaire d'obtenir des preuves scientifiques complémentaires, utilisant en particulier les connaissances les plus récentes sur les marqueurs de la latence décrits ci-dessus.

Deux concepts s'opposent donc :

– la *latence intracornéenne* implique que HSV se « cache » dans les cellules épithéliales, les kératocytes, les cellules endothéliales cornéennes ou trabéculaires ou d'autres cellules infiltrant les tissus oculaires, sous forme d'ADN nu à la périphérie du noyau [29]. Chez le lapin, il semble que ni l'épithélium ni les kératocytes du stroma antérieur de greffons lamellaires antérieurs ne puissent transmettre HSV-1 à partir d'animaux infectés de façon latente (sans signes cliniques d'infection) [30], alors que les greffons perforant le peuvent ;

– la *persistance intracornéenne* correspond à une infection extrêmement limitée et lente (possiblement par production *a minima* dans le ganglion trigéminé) avec expression de certains antigènes viraux à la surface des cellules hôtes mais sans effet cytopathogène et sans lyse cellulaire suffisante pour déclencher des signes cliniques. Rappelons que la cytolyse est provoquée principalement par les effecteurs de l'immunité et que l'immunosuppression au long cours est utile pour éviter les lésions tissulaires dans l'hypothèse d'une infection persistante. À l'inverse, le faible niveau de réplication virale rend improbable l'éradication par les antiviraux qui ne sont que virostatiques et, par définition, beaucoup plus utiles dans les formes cliniques avec forte production virale. Notons que des LAT peuvent être faiblement exprimés en période de réplication [18].

Il n'existe pas de démonstration qu'une réactivation à partir d'un site périphérique (sans réactivation trigéminée) est possible en clinique.

RÉCURRENCES

Ce sont évidemment les récurrences herpétiques qui posent les problèmes les plus nombreux : diagnostiques, thérapeutique curative et préventive. *C'est dans cette catégorie de manifestations herpétiques que surviennent les segmentites antérieures.*

À partir des sites cérébraux de latence, les récurrences peuvent atteindre toutes les structures oculaires (cornée, iris et rétine) [16]. Le virus se multiplie puis gagne de façon centrifuge les tissus oculaires *via* les fibres sensitives nerveuses du ganglion trigéminé. Ces réactivations sont soit des manifestations herpétiques symptomatiques soit des excrétions virales asymptomatiques. La réaction immunitaire secondaire (rapide et spécifique, par définition) explique probablement que les manifestions cliniques les plus fréquentes dans l'herpès sont des récurrences.

■ ÉPIDÉMIOLOGIE

Il n'existe pas de données spécifiques à l'uvéite herpétique compte tenu de la difficulté à réaliser un recueil fiable de données aussi spécifiques. Quelques grandes séries permettent de connaître l'épidémiologie des atteintes oculaires — essentiellement la kératite herpétique — et d'estimer la fréquence des uvéites associées.

DONNÉES GÉNÉRALES

HSV est un virus ubiquitaire, comme tend à le montrer la série autopsique de Liedtke qui a identifié la présence des LAT d'HSV par PCR nichée (*nested*-PCR) dans le ganglion trigéminé de 100 % des plus de soixante ans (cent neuf cas) [31]. La prévalence de l'infection varie selon les classes d'âge et l'épidémiologie des infections à HSV se modifie dans le temps. En 2001, aux États-Unis, Liesegang notaient, par rapport aux décennies antérieures, une contamination plus tardive mais plus importante, atteignant pour l'herpès génital un adulte sur six. Une tendance à l'augmentation de la sévérité des infections oculaires apparaissait également, ainsi qu'une augmentation des cas d'infection génitale par HSV-1 et des cas de nécrose rétinienne aiguë à HSV-2. De plus en plus de co-infections par HSV-1 et HSV-2 étaient observées [8]. En 2006, la prévalence de l'atteinte génitale par HSV-2 aux États-Unis a été estimée à 25 % de la population de plus de trente ans. Cette « épidémie » récente fait craindre une augmentation des cas d'herpès néonataux et une augmentation, à plus long terme, des cas de nécrose rétinienne aiguë [32]. Les conditions socio-économiques influencent la chronologie de l'infection par HSV-1 : 70 % à 80 % de la population issue des classes sociales défavorisées sont infectés pendant l'adolescence, alors que la contamination se fait plus tardivement lorsque les conditions socio-économiques sont meilleures [33]. Les primo-infections surviennent donc plus ou moins tôt dans la vie et seulement 6 % d'entre elles sont symptomatiques (gingivostomatite essentiellement). Au début des années 2000, 60 % des enfants âgés de cinq ans sont séropositifs pour HSV-1 [8]. Actuellement, il n'est pas exceptionnel que la primo-infection se fasse à l'âge adulte.

ATTEINTE OCULAIRE

L'œil et ses annexes, en particulier la cornée, sont les tissus le plus souvent atteints par HSV-1 après la sphère buccale. Malgré l'amélioration dans leur prise en charge dans les pays industrialisés, les infections oculaires herpétiques y constituent probablement encore la cause la plus fréquente de cécité monoculaire d'origine infectieuse [8, 34, 35]. Dans le reste du monde, HSV est évidemment également une cause fréquente d'opacification de la cornée, mais d'autres causes infectieuses prédominent (bactérienne notamment).

HSV-1 reste très largement le virus le plus souvent en cause dans l'atteinte oculaire. Les cas d'atteinte à HSV-2 sont encore anecdotiques (cas d'herpès néonataux, un cas rapporté de kérato-uvéite chez l'enfant [36], une panuvéite [37]), mais l'évolution de l'épidémiologie d'HSV-1 et d'HSV-2 pourrait faire émerger des cas plus nombreux.

L'épidémiologie des kératites herpétiques en France a été étudiée à grande échelle en 2002 par Labetoulle à partir d'un échantillon représentatif d'ophtalmologistes recensant les cas de kératites herpétiques durant trois mois [38]. L'incidence des kératites herpétiques a été estimée à 31,5 pour 100 000 habitants par an. Une uvéite accompagnait 11,8 % des kératites observées — taux légèrement supérieur à celui de l'étude épidémiologique américaine plus ancienne publié en 1989 par Liesegang (8,5 %) [34]. On estime que quatre-vingt-dix mille Français souffrent d'herpès oculaire.

RÉCURRENCE

Le risque de récurrence oculaire augmente avec le temps. D'après Liesegang *et al.*, il serait de 9,6 % à un an, 22,9 % à deux ans, 36 % à cinq ans et 63,2 % à vingt ans d'un premier épisode [34]. Un tiers de la population mondiale présenterait des récurrences herpétiques générales symptomatiques [8]. Les facteurs de risque de réactivation herpétique sont bien identifiés : hyperthermie, modifications hormonales, exposition aux rayons ultraviolets, infection ou traumatisme, stress.

Le risque spécifique de récurrence des uvéites herpétiques n'est pas parfaitement connu.

Dans l'étude de Rodriguez, comparant treize patients avec prophylaxie secondaire des récidives d'uvéite herpétique par aciclovir (600 mg à 800 mg par jour) à sept patients sans prophylaxie, une seule récidive sous traitement était observée sous 800 mg par jour contre huit épisodes sans traitement. L'intervalle libre moyen sans récurrence était de 24,6 mois sous traitement contre 3,4 mois sans. La diminution de la dose de 800 mg à 600 mg par jour était associée à deux récidives supplémentaires [39].

SURINFECTION ET SEGMENTITE HERPÉTIQUE

Le rôle de la surinfection avec un virus HSV-1 d'une autre souche a été démontré dans certaines kératites récurrentes, la kératoplastie perforante apparaissant comme un facteur de risque de cette surinfection [40]. L'équivalent n'a pas été étudié ou du moins démontré pour les segmentites herpétiques.

FORMES CLINIQUES

Les manifestations oculaires au cours de la primo-infection sont probablement très rares et elles demeurent difficiles à prouver[2]. La primo-infection oculaire prototype donne une kératite limbique mais est exceptionnellement reconnue [41]. La très grande majorité des pathologies oculaires herpétiques sont dues à des récurrences virales à partir des sites de latence post-primo-infection [42]. La plus fréquente de toutes les manifestations du segment antérieur dues à HSV est la kératite dendritique. Les uvéites antérieures sont beaucoup plus rares et surviennent probablement uniquement au cours de récurrences ultérieures. Dans l'étude de Liesegang, les premiers épisodes d'atteinte oculaire herpétique — eux-mêmes très certainement des récurrences d'HSV pauci- ou asymptomatiques auparavant — étaient des uvéites dans seulement 4 % des cas, 12 % au cours des récidives [34]. Cet auteur a proposé en 1999 une classification des formes cliniques d'uvéites antérieures herpétiques [43] :

- uvéite isolée ;
- trabéculite (glaucome secondaire) ;
- endothélite diffuse avec uvéite (kérato-uvéite) ;
- endothélite diffuse avec uvéite et trabéculite (uvéites hypertensives, certains syndromes de Fuchs et de Posner-Schlossman).

Les uvéites herpétiques sont très majoritairement *unilatérales*, comme les autres manifestations oculaires de l'herpès. Les formes bilatérales d'atteinte oculaire existent néanmoins, de l'ordre de 1 % ; l'atopie ou une immunodépression sont alors fréquemment retrouvées [44, 45]. Concernant les uvéites antérieures, les cas bilatéraux prouvés (par mise en évidence du virus) rapportés dans la littérature sont encore plus rares [46].

L'uvéite herpétique est rarement isolée et s'accompagne le plus souvent d'une *kératite* ou d'une *endothélite* [47]. Dans le cas de la kérato-uvéite où atteintes cornéenne et uvéale coexistent, l'uvéite peut précéder ou suivre la kératite. L'atteinte cornéenne peut être polymorphe : dendritique, géographique, sectorielle, disciforme métaherpétique. *L'atteinte cornéenne n'est cependant pas obligatoire* : à titre d'exemple, Van der Lelij a retrouvé la présence du génome d'HSV dans l'humeur aqueuse chez vingt-trois patients sur trente et un avec uvéite antérieure unilatérale et atrophie sectorielle sans kératite associée [48]. Inversement, il existe malgré tout de rares kérato-uvéites qui ne sont pas d'origine herpétique (reprises par Baltazis [46] : virus de la varicelle et du zona, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, lèpre, syphilis, tuberculose, sarcoïdose, lymphogranulomatose vénérienne, leucémie chronique myélomonocytaire, fièvre récurrente à *Borrelia recurrentis*).

L'uvéite peut être de gravité variable et présenter plusieurs caractéristiques cliniques qui peuvent orienter vers l'étiologie herpétique (tableau 20-II) [43, 49].

Tableau 20-II – Caractéristiques cliniques de l'uvéite antérieure herpétique typique. L'ensemble des critères n'est pas requis pour le diagnostic car certains sont évolutifs au fil des récidives.

Survient chez des sujets plus jeunes que l'uvéite zostérienne
Douloureuse à très douloureuse
Hypertone (il n'est pas exceptionnel de mesurer 45 à 50 mm Hg à l'aplanation *)
Souvent (mais pas toujours) associée à une kératite (actuelle ou passée)
Hypoesthésie cornéenne possible (si kératite associée, surtout sévère et/ou récidivante)
Précipités rétrocornéens fins, blancs, non granulomateux (dans 80 % des cas)
Atrophie sectorielle de l'iris (pas à la première poussée)
Tyndall modéré à important **
Synéchies rares mais possibles (plutôt avec l'évolution)
Goniosynéchies plus fréquentes que les synéchies iridocristalliniennes
Modification de l'angle entraînant parfois un hyphéma spontané ou provoqué par la ponction de chambre antérieure (signe d'Amsler comme dans le Fuchs)
Récidivante

* HSV peut rester infectant quelques heures sur une surface inerte. Il est sensible aux procédés standards de désinfection et aux lingettes antiseptiques courantes.
** Aucune description spécifique du flare au *laser flare-meter* n'a été publiée.

La trabéculite est une variante périphérique de l'endothélite. Elle cède facilement sous corticostéroïdes topiques. Un passage à la chronicité pourrait conduire au blocage trabéculaire, responsable d'un glaucome réfractaire [43]. La présence d'antigènes d'HSV a été rapportée sur une pièce de trabéculectomie réalisée pour kérato-uvéite hypertensive unilatérale [50].

Rappelons que, devant toute uvéite antérieure, *il est impératif d'examiner le fond d'œil, tout particulièrement la périphérie rétinienne, à la recherche d'une nécrose rétinienne aiguë*. Ceci est évidemment d'autant plus important qu'on s'oriente vers une segmentite antérieure herpétique.

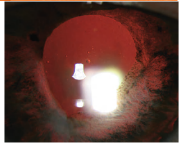
D'autres arguments cliniques orientent vers une atteinte herpétique, mais ils sont finalement rares : éruption cutanée vésiculeuse concomitante ou antérieure [51], antécédent d'herpès labial, épisode fébrile concomitant, ulcère dendritique cornéen apparaissant en cours de corticothérapie. L'efficacité du traitement antiviral est le dernier argument clinique orientant vers l'étiologie herpétique, mais il peut être difficile de faire la part des choses en cas de traitement initial concomitant antiviral et stéroïdien. L'introduction efficace d'un antiherpétique sur une uvéite résistant aux stéroïdes seuls est une situation plus évidente.

Le diagnostic différentiel des atrophies iriennes sectorielles est rappelé tableau 20-III.

Tableau 20-III – Diagnostic différentiel des atrophies iriennes sectorielles.

Uvéite antérieure herpétique
Chirurgie de la cataracte (phacoémulsification, extraction extracapsulaire manuelle)
Syndrome de dispersion pigmentaire, glaucome pigmentaire (atrophie sur 360°, en fuseau)
Séquelles de glaucome aigu par fermeture de l'angle
Syndrome irido-cornéo-endothélial (ICE), atrophie essentielle de l'iris

2. Exception faite des uvéites de primo-infection à HSV-2 dans le cadre des transmissions maternofœtales, avec atteinte cérébrale et ophtalmique, rarissimes.



SEGMENTITE ANTÉRIEURE HERPÉTIQUE ET CHIRURGIE OCULAIRE

Deux situations distinctes doivent être envisagées selon que la chirurgie se complique d'une inflammation aiguë postopératoire suspecte de réactivation herpétique ou bien qu'on aborde le problème de la programmation d'une chirurgie sur un œil ayant des antécédents de segmentites herpétiques. Les deux aspects sont évidemment liés quand il s'agit de kératoplastie pour séquelles de kératite herpétique. Cet encadré est volontairement restreint aux manifestations uvéitiques, en laissant en retrait les kératites herpétiques.

Chirurgie compliquée d'une réactivation herpétique

L'agression tissulaire invariablement provoquée par un geste chirurgical constitue un stimulus classique de réactivation herpétique. Ceci n'est pas propre à la localisation oculaire. La plupart des réactivations prennent la forme d'une kératite (dendritique ou géographique) dont la gravité peut être variable, allant exceptionnellement jusqu'à la kératite nécrosante. L'apparition d'une kérato-uvéite après chirurgie de la cataracte sans incident et sans forcément d'antécédent d'herpès oculaire est fortement évocatrice *même si elle reste rare* [52, 53]. Elle n'a pas de caractéristiques spécifiques mais sa survenue postopératoire retardée de quelques jours est forcément inquiétante. Il faut bien entendu éliminer une endophtalmie aiguë postopératoire par un examen clinique, complété au moindre doute d'une échographie B. L'atteinte cornéenne d'emblée est rarissime dans l'endophtalmie aiguë postopératoire. Le vitré est clair et anéchogène dans la segmentite herpétique. Le traitement antiviral doit rapidement être débuté — par exemple, valaciclovir 1 g trois fois par jour, voire aciclovir en intraveineux 8 mg/kg trois fois par jour en cas de kératite nécrosante. La conduite à tenir diagnostique et thérapeutique n'est pas consensuelle. La réalisation de prélèvements n'est pas obligatoire. Certains les effectuent cependant systématiquement : grattage cornéen en cas d'atteinte épithéliale pour culture virale et/ou PCR, ponction de chambre antérieure pour PCR et coefficient de Goldmann-Witmer (ou rapport de Desmonts). L'obtention d'un diagnostic de certitude d'une réactivation herpétique facilite la prise en charge ultérieure et la justification d'un traitement prophylactique au long cours. La conduite à tenir vis-à-vis de la corticothérapie est variable : pas d'arrêt pour certains, arrêt pour d'autres, fenêtre thérapeutique enfin. Il faut garder en mémoire que la réaction immunitaire est prépondérante dans les lésions tissulaires. Notons, enfin, qu'il n'a pas été décrit de récurrence herpétique plus grave (de type nécrose rétinienne) après chirurgie oculaire.

Chirurgie après segmentite herpétique à virus HSV

Tout type de chirurgie peut être réalisé après un ou plusieurs épisodes de segmentite herpétique, pour peu qu'elle soit absolument nécessaire. Trois situations se présentent en pratique : hypertonie non contrôlée nécessitant une intervention filtrante, cataracte significative, dystrophie cornéenne chronique nécessitant une kératoplastie (cf. encadré « Segmentite herpétique et greffe de cornée »). Le point commun à ces trois chirurgies est le traitement antiviral — plus qu'une prophylaxie au sens habituel du terme, telle que l'antibioprophylaxie consensuelle avant chirurgie de cataracte. Il est recommandé (niveau de preuve élevé) d'encadrer le geste chirurgical par un traitement par aciclovir ou valaciclovir à dose pleine (5 g par jour ou 3 g par jour, respectivement), en commençant un à deux jours avant et poursuivi après. La trabéculectomie semble préférable à la sclérotomie non perforante (niveau de preuve faible). La chirurgie de cataracte peut être une chirurgie difficile en raison de l'atteinte irienne (mauvaise dilatation, iris flasque). L'implantation peut respecter les habitudes du chirurgien. La durée et la dose du traitement postchirurgical ne sont pas consensuelles : s'il semble logique de prolonger le traitement au très long cours à dose moindre (à vie ?), aucune étude ne le démontre cependant.

TRAITEMENT DES UVÉITES ANTÉRIEURES À VIRUS HSV

Bien que la plupart des données disponibles soient fondées sur des études ayant eu pour objectifs principaux le traitement de kératites herpétiques, voire de rétinites virales, une stratégie thérapeutique codifiée peut être proposée pour le traitement des uvéites antérieures herpétiques. Cette stratégie comporte, d'une part, un traitement « curatif » à la phase aiguë de l'uvéite antérieure herpétique, d'autre part une possibilité de traitement « préventif », dont l'objectif est la limitation des récidives d'uvéite [54].

TRAITEMENT DE LA PHASE AIGUË

L'objectif du traitement est d'obtenir le plus rapidement possible le retour à un œil non inflammatoire, normotone, en ayant limité les dégâts structurels liés à la poussée d'uvéite, en particulier la surface d'atrophie irienne. Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, est généralement utilisé, permettant une biodisponibilité meilleure que celle de l'aciclovir et un nombre de comprimés quotidiens inférieur à celui de l'aciclovir [55]. La posologie habituelle est de 3 g par jour, répartie en trois prises (deux comprimés à 500 mg de valaciclovir trois fois par jour). La durée de traitement n'est pas codifiée : la posologie d'attaque doit être poursuivie jusqu'au retour à un œil non inflammatoire, habituellement pendant une semaine à dix jours.

Une corticothérapie topique doit très généralement être associée au traitement antiviral pour permettre d'obtenir le retour à un œil non inflammatoire. Cette corticothérapie est nécessaire et peut être prescrite y compris dans les présentations hypertonisantes d'uvéites antérieures herpétiques. Un décalage de vingt-quatre à quarante-huit heures est parfois discuté entre la mise en route du traitement antiviral et celle de la corticothérapie topique ; cependant, en pratique, les deux traitements sont généralement commencés de manière concomitante. La fréquence d'instillation initiale peut être choisie selon le degré d'inflammation, habituellement de trois à six fois par jour initialement, puis avec une réduction progressive.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Celui-ci repose sur la prise au long cours de valaciclovir, habituellement à la posologie de 500 mg matin et soir. La durée de ce traitement préventif peut aller de douze mois à une prévention sans prévision de sevrage. Cette durée est fonction de la sévérité des poussées ayant précédé la mise en route du traitement, de leur fréquence et de l'éventuel délai avant récidive en cas de tentative préalable de sevrage. Pour certains patients, une double dépendance, tant vis-à-vis du traitement antiviral que vis-à-vis d'une corticothérapie topique au long cours, est observée, rendant également nécessaire la prescription au long cours d'une corticothérapie topique à faible fréquence d'instillation (habituellement une fois par jour).

SEGMENTITE HERPÉTIQUE ET GREFFE DE CORNÉE

Récurrence herpétique post-greffe

Les séquelles de kératite virale font partie des indications relativement fréquentes de greffe de cornée [56]. De plus, une partie des opacités cornéennes d'étiologie obscure et nécessitant une greffe sont d'authentiques leucomes postherpétiques. Même réalisée en dehors de tout contexte immunologique défavorable — c'est-à-dire au minimum six mois et plus raisonnablement après un an sans récurrence —, la greffe crée un traumatisme cornéen majeur susceptible de réactiver le virus, que ce soit un virus latent du ganglion trigéminé, celui qui se réplique éventuellement de façon lente et asymptomatique dans la cornée receveuse [57] ou celui qui est latent dans la cornée. La fréquence des manifestations herpétiques post-greffe pour herpès reste cependant difficile à estimer d'après la littérature. Elle n'est pas très fréquente (entre 0,07 et 0,12 épisode par œil par année) dans une étude rétrospective brésilienne [58]. Elles survenaient, dans l'étude rétrospective de Sterk, en moyenne à douze mois post-greffe et concernaient 39 % des greffés pour séquelles de kératite herpétique. Dans cette étude, la récurrence herpétique est la première cause d'échec de greffe [59]. Une récurrence herpétique peut être observée à l'occasion d'un traitement stéroïdien intensif pour rejet sévère. L'arrêt de la corticothérapie n'est alors souvent pas possible et le recours à un traitement antiviral intense (valaciclovir 6 g par jour, voire aciclovir parentéral 8 mg/kg toutes les huit heures) permet en général de maintenir la corticothérapie. La corticothérapie locale peut être arrêtée au profit d'une corticothérapie générale.

Par ailleurs, une authentique récurrence herpétique est possible après greffe pour une pathologie non liée à l'herpès (dystrophie bulleuse, kératocône, dystrophie de Fuchs), mais laisse toujours un doute sur une possibilité de transmission du virus par le greffon [60] : ces manifestations sont *a priori* des kératites et non des segmentites antérieures.

La section sur 360° des nerfs intracornéens dans les greffes perforantes ou les greffes lamellaires antérieures prédescemétiques modifie la clinique des réactivations herpétiques par rapport à la cornée non opérée. La progression des particules virales est probablement ralentie par la section des plexus nerveux, qui ne se reconstituent que partiellement et en plusieurs années après greffe, sans retour à la normal [61, 62]. Les manifestions uvéitiques antérieures seraient plus fréquentes que les kératites [12]. Les ulcères dendritiques apparaissent à proximité de l'anneau limitant sur l'épithélium du greffon. La corticothérapie immunosuppressive post-greffe modifie l'expression des kératites en favorisant les formes géographiques. Les atteintes uvéitiques sont alors souvent des atteintes iriennes, localisées ou diffuses.

Transmission virale

Un des enjeux de la compréhension de la latence cornéenne réside dans l'identification du risque de transmission *via* greffe de cornée. La possibilité d'une transmission d'HSV-1 *via* greffe de cornée est bien démontrée [63-67]. Il s'agit de transmissions exceptionnelles dont la fréquence peut être estimée entre 0,5 % et 1 % [67].

Les atteintes purement cornéennes ne sont pas détaillées ici. Les cas de segmentites herpétiques post-greffe sont encore plus rares. Les manifestations cliniques sont bruyantes. Après les deux ou trois premiers jours postopératoires sans particularité, un œdème massif du greffon apparaît, souvent associé à une désépithélialisation massive ou une absence de cicatrisation épithéliale. Il ne faut pas confondre ces signes avec ceux d'un échec primaire de greffe par incompétence endothéliale initiale — de toute façon pratiquement disparu grâce aux contrôles de qualité endothéliaux drastiques dans les banques de cornée. Les manifestations inflammatoires, précipités endothéliaux diffus, pouvant être granulomateux, et tyndall de chambre antérieure, permettent d'orienter le diagnostic. L'uvéite antérieure peut s'accompagner d'une atteinte irienne massive avec décoloration et atrophie en quelques semaines [66]. Deux principes de prise en charge existent : changement de greffon à chaud ou regreffe à distance de toute inflammation. La littérature ne permet pas de trancher. Dans les deux cas, le traitement antiviral et immunosuppresseur local doit être optimisé. Le valaciclovir 1 g trois fois par jour associé à une corticothérapie locale intensive peut être proposé ; l'aciclovir intraveineux 8 mg/kg trois fois par jour est une alternative pour les premiers jours encadrant une regreffe à chaud.

D'une manière plus générale, la transmission d'HSV *via* une greffe de cornée constitue un problème rare mais non exceptionnel qui reste non résolu. Il n'existe actuellement aucun moyen de détecter les cornées asymptomatiques potentiellement infectantes. L'analyse de la qualité endothéliale des greffons, systématique dans les banques de cornée, permet d'éliminer certaines cornées contaminées : en effet, certaines cornées infectées par l'HSV présentent en cours de conservation une telle prolifération virale que l'endothélium cornéen nécrose rapidement [68, 69] ; la cornée conservée en organoculture à 31 °C réalise dans ces cas l'équivalent d'une coculture virale utilisée dans les laboratoires pour cultiver HSV. Ces cornées sont facilement dépistées par une coloration au bleu trypan qui colore en bleu les noyaux des cellules mortes. Cette coloration est réalisée lors du contrôle endothélial systématique. Cependant, il existe d'authentiques cas de transmission où la cornée ne présentait pas de nécrose endothéliale à l'examen pré-greffe [66]. La recherche du génome d'HSV dans les liquides de conservation n'est pas non plus pertinente à cause de la prévalence importante du génome dans les cornées normales et de l'absence de parallélisme entre présence d'ADN viral et présence de particules virales vivantes et infectantes. La sélection des cornées sur la seule présence d'ADN viral dans le liquide de conservation conduirait à détruire un grand nombre de cornées qui ne présentent aucun danger [70]. Des pistes de recherche orientées soit vers la détection de transcrits spécifiques du virus vivant soit vers la supplémentation en agents antiviraux sont en cours d'exploration.

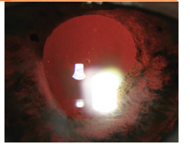
Uvéites antérieures à virus de la varicelle et du zona

Les atteintes du segment antérieur par le virus de la varicelle et du zona (VZV) partagent beaucoup de caractéristiques avec les infections par *herpes simplex virus* (HSV). Si le diagnostic d'uvéite zostérienne est facile en présence de l'éruption cutanée du zona ophtalmique [71], il peut être difficile de rattacher au VZV une uvéite survenant en dehors d'une éruption. Néanmoins, lors d'épisodes d'uvéites récidivantes, il est important de connaître les éléments orientant vers le VZV afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE OCULAIRE

PRIMO-INFECTION

Le virus de la varicelle et du zona est un virus strictement humain, à ADN, enveloppé, difficile à mettre en évidence en culture car relativement fragile dans le milieu extracellulaire ; 40 % des virus



« survivent » néanmoins après vingt-quatre heures à température ambiante [72]. Il possède trois particularités : une réplication virale rapide (mais moindre que HSV), une forte capacité de destruction des cellules infectées, un neurotropisme marqué pour les ganglions sensitifs [73]. Comme le virus HSV, VZV est un virus dermoneurotrope, mais la primo-infection par VZV est le plus souvent symptomatique et réalise la varicelle, maladie éruptive très contagieuse, généralisée, à point de départ respiratoire.

La varicelle a une forte saisonnalité (février, mars). En France, six cent mille cas de varicelle de l'enfant surviennent chaque année. Seuls 3 % à 5 % des cas présentent des complications. La contamination s'effectue par inhalation de gouttelettes de salive infectante — il s'agit du seul virus du groupe à avoir une contamination aéroportée. Il n'existe pas de contamination par voie muqueuse, conjonctivale ou cornéenne. Le virus se multiplie au sein de l'arbre respiratoire pour ensuite se disperser par voie hématogène ; la période d'incubation est de quinze jours en moyenne. Le virus infecte les cellules dendritiques immatures (cellules présentatrices d'antigènes) qui vont migrer vers les ganglions lymphatiques. Ces cellules contaminent les lymphocytes avec lesquels elles entrent en contact. L'atteinte des lymphocytes permet la dissémination du virus aux différents organes, notamment la peau [74]. L'éruption vésiculeuse caractérisée par des lésions d'âges différents et accompagnée d'un fébricule constitue le principal signe clinique de l'affection [75].

Il est communément admis que le risque de contamination à partir d'un patient atteint d'un zona est moindre qu'en cas de varicelle, en raison du caractère localisé de l'éruption. Néanmoins, l'ADN du virus — sans certitude sur la présence de virion entier infectant — est retrouvé dans les cellules mononucléées sanguines et le pharynx des patients jusqu'à sept jours après l'éruption, indiquant une possibilité de transmission aéroportée à partir du pharynx. De même, le fait que l'ADN viral soit rapidement retrouvé dans l'environnement du patient ayant un zona, en particulier dans les systèmes de ventilation, est en faveur d'une dissémination aéroportée [76].

LATENCE

Pendant la varicelle, le virus passe des vésicules aux corps des nerfs sensitifs par voie axonale rétrograde, puis le génome viral est incorporé dans les corps cellulaires des neurones des ganglions sensitifs de la moelle épinière, dans le ganglion de Gasser et dans les ganglions du système neurovégétatif. L'accès aux ganglions pourrait également se faire par l'intermédiaire des lymphocytes T infectés lors de la virémie initiale de la varicelle. À la différence de l'HSV, le site d'inoculation (respiratoire) ne prédéfinit donc pas les sites de latence. La virémie importante observée en cas de varicelle explique la distribution du virus dans tous les ganglions sensitifs où il restera latent. Cependant, le ganglion trigéminé est un site prépondérant de latence par rapport aux ganglions thoraciques [77]. Les stratégies moléculaires de la latence sont moins élucidées que celles du virus HSV (cf. *supra*). Il semble qu'à la différence du virus HSV, la latence de VZV ne fasse pas intervenir les transcrits LAT. Une accumulation de protéines spécifiques[3] dans le cytoplasme est observée pendant cette phase ; certaines pourraient jouer un rôle crucial par leur propriété antiapoptotique, permettant aux neurones infectés de survivre [73, 78]. Le VZV reste latent dans les cellules neuronales mais aussi dans les cellules satellites non neuronales [79, 80]. Sur le plan immunologique, une perte de contrôle de l'état de latence est observée en cas d'affaiblissement de l'immunité spécifique cellulaire anti-VZV, induisant ainsi une récurrence [81]. Sur le plan immunologique, l'immunité cellulaire spécifique permet de « contenir » le virus en phase de latence. Cette immunité est réactivée par des épisodes de rappel endogène, où le virus latent se réactive de façon clinique (zona) ou infraclinique, et par des épisodes de rappel exogène où le patient est exposé au VZV provenant de la population générale (varicelle).

PERSISTANCE

Il existe également une possibilité d'infection persistante à bas bruit, avec inflammation chronique *a minima* pendant parfois de nombreuses années dans de nombreuses structures intraoculaires (cornée, uvée, tissus neurologiques, vaisseaux). L'ADN du VZV a pu être retrouvé dans la cornée jusqu'à cinquante et un ans après l'épisode initial de zona ophtalmique [71], dans des cas de kérato-uvéite chronique ou de kératite stromale [82, 83]. L'ADN du VZV a également pu être retrouvé dans des boutons cornéens pathologiques analysés au moment d'une greffe. Dans certains cas, le diagnostic de l'affection cornéenne initiale était celui d'une kératite herpétique ou une affection cornéenne non étiquetée [84]. L'ADN du VZV peut également côtoyer celui d'HSV [27, 84]. La persistance du virus dans l'iris n'est pas prouvée.

RÉCURRENCES

Comme pour les autres virus du groupe Herpès, il existe des réactivations périodiques asymptomatiques, mais celles-ci seraient moins nombreuses que pour les autres virus du groupe [73].

À la différence de HSV, le nombre de récurrences symptomatiques est très faible, puisqu'on ne fait en général qu'un seul zona dans sa vie. Les facteurs de risque de zona sont l'âge, les traumatismes et l'immunodépression cellulaire [85]. Le virus se réactive, migre du ganglion sensitif vers l'extrémité du nerf par transport axonal antérograde et provoque l'éruption cutanée caractéristique du zona. Dans le zona ophtalmique, les structures anatomiques impliquées sont le ganglion de Gasser et le nerf ophtalmique de Willis, branche du trijumeau (V1) [71]. Le nerf ophtalmique se divise lui-même en trois branches : nasociliaire, frontale et lacrymale. Le nerf frontal est le plus souvent impliqué dans le zona ophtalmique, mais les atteintes oculaires sont alors rares. La branche nasociliaire innerve le sinus ethmoïdal, la peau des deux paupières, le nez, la conjonctive, la sclère, la cornée, l'iris et la choroïde.

Le zona non compliqué est une infection locale caractérisée par une névralgie et une éruption vésiculeuse strictement limitée au dermatome innervé par le ganglion de latence. Chez le grand immunodéprimé, l'infection peut néanmoins diffuser à plusieurs métamères, voire être multiviscérale.

Au cours du zona ophtalmique, toutes les structures oculaires peuvent être touchées. La physiopathologie des lésions comporte l'effet cytopathogène direct du virus, les réactions inflammatoires et immunitaires, la neuropathie et, de façon plus indirecte encore, l'ischémie post-vascularite [86]. L'atteinte endothéliale vasculaire paraît en effet prédominante dans le zona ophtalmique. Des protéines virales ont été mises en évidence dans les cellules du stroma irien et surtout dans l'endothélium vasculaire sur un fragment d'iris prélevé à l'occasion de la chirurgie d'un glaucome secondaire six semaines après une uvéite antérieure d'un zona ophtalmique [87]. Des complexes immuns pourraient être à l'origine de cette vascularite et périvascularite. L'association de tous ces mécanismes complémentaires explique que les antiviraux n'apportent qu'un bénéfice limité dans le zona.

3. IE4, IE62, IE63, ORF21p, ORF29p et ORF66p (IE, *Immediate Early*, pour phase hyperprécoce ; ORF, *Open Reading Frame*, ou cadre de lecture ouvert, correspondant à une séquence particulière du génome viral.)

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans les pays tempérés, 95 % de la population adulte est séropositive pour le VZV[4]. Dans la série autopsique de Liedtke (*n* = 109), l'ADN viral est retrouvé en PCR nichée (*nested*-PCR) dans le ganglion trigéminé de 82 % des vingt et un à trente ans, 50 % des quarante à cinquante ans et de nouveau 89 % des soixante et onze à quatre-vingts ans [31]. L'incidence de la varicelle est de mille deux cent soixante-huit cas pour 100 000 habitants en 2007 en France ; elle touche surtout les enfants de moins de quatorze ans (plus de 90 % des sujets infectés) (sources : réseau Sentinelles). D'après une étude française récente, 90 % des enfants de huit ans sont immunisés naturellement contre le VZV [88].

Après l'âge de quatre-vingts ans, plus de 50 % des patients ayant eu la varicelle développeront un zona [89]. Dans le monde, 20 % de la population présente à un moment ou un autre de sa vie au moins un épisode de zona. En France, l'incidence du zona est d'un à trois cas pour mille, soit dix mille cas par an (cinq à dix cas pour mille chez les plus de soixante ans) ; 7 % à 25 % d'entre eux sont des zonas ophtalmiques [90] et 50 % à 70 % des zonas ophtalmiques ont une atteinte oculaire [49, 71, 75, 91]. Dans une série américaine déjà ancienne de la Mayo Clinic, Womack retrouvait une atteinte cornéenne dans 55 % des cas et une uvéite antérieure aiguë dans 43 % des cas de zona ophtalmique [92]. Dans l'étude de Colin, plus récente, *sous traitement antiviral à dose efficace, les uvéites antérieures sont plus rares, entre 13 % et 17 %* (respectivement sous valacyclovir et acyclovir, différence non significative) [55]. Le risque d'atteinte oculaire (uvéite et anesthésie cornéenne) est d'autant plus grand qu'il existe une éruption sur le nez (pointe, aile ou arête), correspondant à l'atteinte de la branche nasale externe du nerf ophtalmique (signe de Hutchinson décrit en 1865). L'ADN du virus est d'ailleurs beaucoup plus souvent retrouvé dans la conjonctive en cas d'atteinte nasale [93].

L'exposition au virus des adultes porteurs d'une infection latente, via l'exposition répétée à des enfants ayant une varicelle, diminuerait le risque de réactivation en restimulant l'immunité. Le corollaire est qu'une diminution de l'incidence de la varicelle par la vaccination pourrait augmenter l'incidence du zona chez la personne âgée (cf. *infra*) [94].

FORMES CLINIQUES OCULAIRES

Ce chapitre étant consacré aux atteintes inflammatoires du segment antérieur, l'ensemble des manifestations ophtalmiques (œil et annexes) du zona n'est pas abordé ici. Les atteintes cornéennes isolées, fréquentes et souvent sévères, ne sont pas détaillées.

VARICELLE

Les manifestations oculaires de la varicelle sont rares et sont essentiellement cornéennes (kératite interstitielle). Elles peuvent survenir plusieurs jours après résolution de l'éruption cutanée. *Très exceptionnellement, des cas d'uvéites antérieures avec endothélite et kératite ont été rapportés* [12, 95, 96]. Occasionnellement, des cas d'uvéite antérieure survenant chez des enfants sains après vaccination par vaccin viral atténué ont été rapportés, sensible à un traitement par stéroïdes topiques et antiviraux systémiques [97-99]. La vaccination reste cependant probablement la seule piste pour prévenir à long terme la survenue du zona [71].

4. Ce qui n'est pas le cas pour les populations tropicales chez qui la séroprévalence des jeunes de moins de vingt-quatre ans n'est que de 50 %. Ces adultes sont donc susceptibles au VZV lors d'immigration vers les pays tempérés.

ZONA

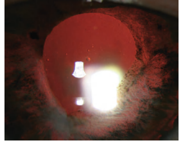
Rappelons que l'éruption du zona ophtalmique est similaire à celle des autres localisations du zona et est en général typique [71]. De nouvelles lésions apparaissent pendant trois à cinq jours. Érythème, macule, papule puis pustule et croûte se succèdent. À la différence de l'HSV qui se cantonne à l'épiderme, le zona atteint le derme profond.

Les atteintes oculaires du zona ophtalmique peuvent apparaître dans les trois semaines suivant l'éruption cutanée ; elles sont multiples : conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, épisclérite, kératite nummulaire et uvéite antérieure, voire panuvéite (nécrose rétinienne aiguë ou nécrose rétinienne progressive chez le grand immunodéprimé). Des manifestations neurologiques isolées ou associées sont possibles (paralysies oculomotrices, atteinte pupillaire, ptosis) [89].

À la différence de l'HSV, récurrent, il n'y a en général qu'un seul épisode de zona ophtalmique (pas de récurrence ultérieure).

L'uvéite antérieure zostérienne est classiquement *unilatérale*, *chronique* (persistante), accompagnée d'une *hypertonie* et d'une *atrophie irienne* responsable d'une déformation pupillaire [92, 100]. Le corps ciliaire et l'iris relarguent des protéines virales qui entretiennent une uvéite torpide souvent accompagnée d'une élévation de la pression intraoculaire. L'uvéite est le plus souvent *granulomateuse* et *associée à une kératite stromale*. La classique kérato-uvéite présente un œdème cornéen localisé, avec précipités rétrodescemétiques en regard (fig. 20-1). Les précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » peuvent avoir une certaine pigmentation ainsi que le trabéculum [51, 100, 101]. Le tyndall (cellulaire et protéique) est modéré. Kido a montré l'existence d'une corrélation entre la charge virale dans l'humeur aqueuse (par PCR en temps réel, quantitative) et l'intensité de l'atrophie irienne et de la distorsion pupillaire. Aucun lien entre la charge virale et la pression intraoculaire n'a été mis en évidence. L'atteinte irienne en secteur est liée à l'atteinte de l'épithélium pigmentaire irien (parfois massive), du muscle dilatateur irien, et est également provoquée par une vascularite occlusive — par le virus présent en grande quantité dans l'endothélium vasculaire et les péricytes — entraînant l'atrophie rapide du muscle [100, 102]. La pupille devient souvent légèrement déformée par déficit sectoriel du dilatateur irien. Les conséquences fonctionnelles de cette atrophie irienne sont le plus souvent modérées ou nulles. Des hémorragies à partir de vaisseaux iriens inflammatoires peuvent se produire. *Le VZV est la seconde cause d'uvéite antérieure avec atrophie irienne, mais reste loin derrière l'HSV en termes de fréquence* [48]. En général, l'atrophie de l'épithélium irien est moins étendue que dans les uvéites herpétiques où les récurrences répétées détruisent plus de cellules et relarguent plus de pigment. L'atteinte irienne dans le zona, une fois cicatrisée, est fixe et non évolutive, à la différence de celles de l'herpès où les récurrences créent d'autres lésions. Cependant, aucune atteinte n'est pathognomonique de l'un ou l'autre virus.

L'éruption cutanée peut être absente, réalisant alors le zona *sine herpete*, terme générique utilisé pour toutes les manifestations générales (neurologiques essentiellement, mais aussi ophtalmiques) sans atteinte cutanée. L'uvéite a les mêmes caractéristiques. L'atteinte irienne est possible. Un cas bilatéral prouvé par biologie moléculaire a été rapporté [103]. Le diagnostic est évidemment plus difficile. L'absence d'antécédent de kératite épithéliale (dendritique ou géographique) ou l'absence de kératite épithéliale au moment de l'uvéite est un élément en faveur du zona plutôt que de l'herpès. Parfois, l'évolution naturelle oriente fortement vers l'étiologie zostérienne, en particulier l'évolution cornéenne en cas d'œdème chronique, de kératopathie lipidique néovascularisée ou de pseudo-plaque vernale et de pseudo-dendrites récidivantes. La survenue d'une kératite neuroparalytique avec son cortège de



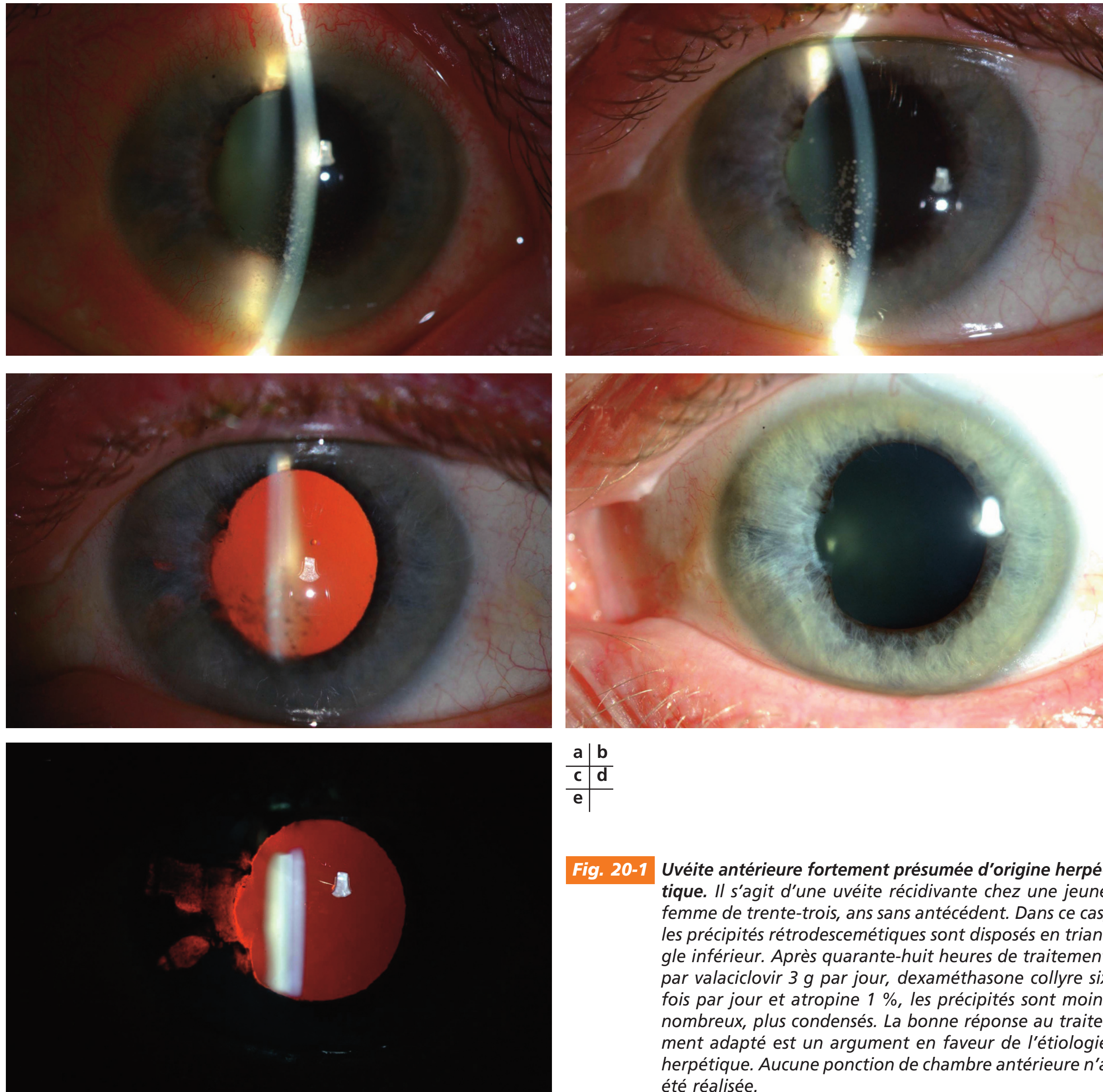


Fig. 20-1 ***Uvéite antérieure fortement présumée d'origine herpétique.*** *Il s'agit d'une uvéite récidivante chez une jeune femme de trente-trois, ans sans antécédent. Dans ce cas, les précipités rétrodescemétiques sont disposés en triangle inférieur. Après quarante-huit heures de traitement par valaciclovir 3 g par jour, dexaméthasone collyre six fois par jour et atropine 1 %, les précipités sont moins nombreux, plus condensés. La bonne réponse au traitement adapté est un argument en faveur de l'étiologie herpétique. Aucune ponction de chambre antérieure n'a été réalisée.*

complications est un autre argument, malheureusement de pronostic redoutable.

Les lésions endothéliales cornéennes provoquées lors d'une kérato-uvéite herpétique sévère peuvent être importantes. La perte endothéliale a été estimée à 15 % en cas d'œdème cornéen initial et à 20 % en cas d'atteinte sévère avec hypertonie oculaire. En revanche, les patients avec kérato-uvéite modérée, kératite interstitielle isolée ou atrophie sectorielle de l'iris isolée ne présentent pas d'atteinte endothéliale cornéenne [104].

Chez le sujet séropositif pour le VIH, le zona est plus fréquent, surtout en cas de taux de lymphocytes $CD4^+$ proche de 300 cellules/mm^3 [105]. Il est extensif, récidivant et très douloureux. En cas de zona ophtalmique, l'uvéite antérieure semble la complication la plus fréquente mais son évolution ne paraît pas être influencée par la séropositivité pour le VIH si le taux de $CD4^+$ est au-dessus de 250 cellules/mm^3 ; les complications seraient moins fréquentes en cas de taux de $CD4^+$ inférieur à 250 cellules/mm^3, ce qui témoigne du rôle des effecteurs immunitaires dans les lésions tissulaires [106].

La comparaison de l'évolution des uvéites herpétiques et zostériennes par Miserocchi (tableau 20-IV) permet de confirmer un profil évolutif globalement similaire en termes de pronostic fonctionnel mais avec des différences sensibles en termes de complications et de prise en charge [49].

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE LA VARICELLE ET DU ZONA

Le diagnostic est évidemment avant tout clinique. Certaines situations peuvent nécessiter une confirmation biologique : forme grave d'emblée, éruption atypique dans l'entourage d'un immunodéprimé. Les sérologies VZV sont également utiles dans les études épidémiologiques et des cas particuliers où il est nécessaire de connaître le statut sérologique avant de débuter un traitement immunosuppresseur prolongé (par exemple, une chimiothérapie chez l'enfant).

Tableau 20-IV – Profil évolutif comparatif des uvéites à VZV et HSV [49].
Le taux final de perte fonctionnelle dans cette étude est à considérer en tenant compte des dates de réalisation (entre 1987 et 1999).

	HSV	VZV
Âge	Similaire au début (46 ans *versus* 55 ans)	
Expression clinique	Récurrence	Un seul épisode mais évoluant vers la chronicité
Complication principale	Glaucome secondaire (54 %)	Glaucome secondaire (38 %)
Autres complications		Pôle postérieur (œdème maculaire cystoïde, névrite, membrane épirétinienne…)
Traitement	Recours plus fréquent à la corticothérapie systémique et péri-oculaire	
Recours à la chirurgie	Même fréquence	
Évolution défavorable (cécité légale)*	20 %	21 %

* Recul moyen de 46 mois.

Le diagnostic direct par culture est difficile car le virus est fragile (plus que l'HSV). La PCR est disponible pour l'ensemble des prélèvements (lésion cutanée, liquides de ponction). Une immunofluorescence sur frottis à la recherche d'antigène viral est également possible. Le diagnostic indirect (sérodiagnostic) se pratique en ELISA mais n'est intéressant que pour la varicelle, où une élévation du taux d'anticorps est observée.

DIAGNOSTIC DE L'UVÉITE ANTÉRIEURE

Le recours à un diagnostic biologique ne se conçoit que dans des cas très particuliers : diagnostic difficile de certaines uvéites de zona *sine herpete*, kérato-uvéites atypiques, sévérité inhabituelle où un diagnostic de certitude peut être nécessaire pour justifier un traitement prolongé. Dans ces cas, comme pour HSV, le recours à la PCR sur prélèvement d'humeur aqueuse associée au coefficient de Goldmann-Witmer peut être nécessaire [107].

TRAITEMENT

VARICELLE

La varicelle non compliquée ne requiert pas d'antiviraux [108]. Les complications oculaires font discuter un traitement antiviral au cas par cas avec le pédiatre.

ZONA

Curatif

Le traitement du zona ophtalmique est un traitement préventif des complications oculaires et potentiellement des algies post-zostériennes [108]. Il repose sur les antiviraux : acyclovir (*Zovirax*, *per os*, 800 mg cinq fois par jour pendant sept à dix jours), valacyclovir (*Zelitrex*, 3 g par jour pendant sept jours) et famciclovir (*Oravir*, 500 mg trois fois par jour pendant sept jours), selon la conférence de consensus d'infectiologie de 1998 [5]. En France, les trois ont une autorisation de mise sur le marché pour le zona ophtalmique. La réplication virale étant de courte durée, limitée à la phase aiguë de la maladie, les antiviraux doivent être administrés dans les soixante-douze heures du début de l'éruption pour être le plus efficace. Néanmoins, ils restent encore utiles ensuite et il faut donc les prescrire [109]. Il a été bien démontré (*versus* placebo, dans les années 1985 à 1992) que l'acyclovir était efficace dans le traitement du zona ophtalmique en réduisant la durée du rash et des douleurs aiguës, la durée d'excrétion virale, le nombre et la sévérité des ulcérations dendritiques, le nombre (mais pas la sévérité) des kératites stromales et le nombre des complications inflammatoires (uvéites antérieures et sclérites) [110-113].

D'après une méta-analyse récente, l'acyclovir ne prévient pas les douleurs post-zostériennes (fréquence et intensité) et le niveau de preuve reste encore insuffisant pour affirmer que le valacyclovir et le famciclovir peuvent prévenir ces douleurs, qui restent la complication principale du zona en général [114]. Des arguments existent pour une réduction de l'intensité et de la durée de ces douleurs avec ces deux molécules [115]. En revanche, l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir débutés dans les soixante-douze premières heures suivant l'éruption d'un zona ophtalmique réduisent la durée des algies de la phase aiguë, l'excrétion de particules virales, l'éruption, les kératites [55] et les segmentites antérieures de la phase aiguë ou de récurrence [115].

Le famciclovir pourrait également s'avérer utile en cas de néphrotoxicité de l'acyclovir [116]. Son autre intérêt réside dans sa facilité de prescription et sa meilleure observance.

Le traitement de la segmentite antérieure nécessite un traitement par corticoïdes locaux pour réduire la réaction immunologique. Il est efficace sur la trabéculite. Sa diminution doit être progressive pour éviter l'effet rebond. L'usage d'un cycloplégique est nécessaire. Les différents traitements hypotenseurs (topique et acétazolamide systémique) peuvent être indispensables à certaines phases du traitement. Les mêmes recommandations de prudence que pour l'HSV existent vis-à-vis des analogues des prostaglandines (en l'absence de preuve suffisante pour un risque de réactivation d'uvéite virale ou d'œdème maculaire cystoïde) [117].

Prévention secondaire

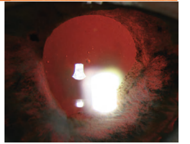
À partir de deux épisodes d'uvéite par an, le traitement préventif repose sur le valacyclovir 500 mg par jour, à réévaluer tous les six mois. La dose de 1 g par jour (hors AMM) est discutée actuellement, de même que le traitement dès la première uvéite antérieure sévère.

PRÉVENTION PRIMAIRE

VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

Un vaccin vivant atténué contre la varicelle (souche v-OKA) a été mis au point au Japon en 1974 et distribué dans le monde entier. Il peut provoquer une éruption cutanée dans 5 % à 7 % des cas. Son usage a été adopté aux États-Unis et au Canada, seulement en 1995, pour tous les enfants quel que soit leur âge. Il était considéré comme la seule prévention contre le zona de la personne âgée une fois la population vaccinée arrivée au troisième et quatrième âge. L'impact économique retentissant du VZV est la première justification de ce choix : multiplication des visites médi-

5. En cas de VZV résistant à l'acyclovir, rare de toute façon chez l'immunocompétent mais possible chez l'immunodéprimé, le foscarnet par voie systémique est l'alternative.



cales, coût des antiviraux, hospitalisations éventuelles (3 % des zonas), prise en charge de l'algie post-zostérienne (10 % à 18 % des patients). Les altérations de la qualité de vie par ces algies et la fréquence des complications oculaires du zona ophtalmique constituent une autre justification de la vaccination [118]. Au bout de dix ans de recul, une nette diminution de l'incidence de la varicelle a été observée (85 % chez les cinq à neuf ans) ainsi qu'une baisse de 75 % à 88 % du nombre d'hospitalisations pour varicelle [71, 73]. Le coût direct des hospitalisations est passé de 84,9 millions de dollars en 1995 à 22,1 millions en 2002. Ces résultats sont toutefois à nuancer car l'efficacité du vaccin diminue avec le temps et les cas de varicelle atténuée chez des patients préalablement vaccinés ne sont pas rares (3 % des enfants et 30 % des adultes). Le rash cutané est alors atypique, l'atteinte minime et peu contagieuse [71]. L'administration d'une injection de rappel est désormais recommandée aux États-Unis.

La vaccination de masse des enfants est également désormais effectuée au Japon, en Corée du Sud et dans certains pays européens. En France et en Belgique, jusqu'à présent, seuls les sujets à risque sont vaccinés (*Varivax*, *Varilrix*) : femmes non immunisées en âge de procréer, personnes travaillant au contact des enfants. L'apparition de vaccins tétravalents rougeole, oreillons, rubéole, varicelle (*ProQuad*, *Priorix-Tetra*) pourraient permettre une diffusion à l'ensemble des pays européens [73]. La vaccination de masse reste non recommandée cependant par le Haut Conseil de la Santé publique en 2007 [119].

La principale crainte liée à la mise en circulation du vaccin est liée à la possible augmentation d'incidence du zona et à l'apparition de zona affectant les personnes plus jeunes (avant cinquante ans). En effet, en cas de vaccination massive, la diminution des cas de varicelles chez les enfants réduit l'exposition répétée des adultes et des personnes âgées au virus, qui servait de stimulation immunitaire « de rappel » et constituait une protection relative contre le zona. Durant les quatorze années écoulées depuis le début de la vaccination de masse, cette crainte ne s'est pas vérifiée, à l'exception du Massachussetts (augmentation de 90 % des cas de zona entre 1999 et 2003 dans les tranches d'âge vingt-cinq à quarante-quatre ans et plus de soixante-cinq ans) [120], mais il est encore probablement trop tôt. Cette crainte a cependant poussé à développer un vaccin contre le zona destiné à restimuler l'immunité cellulaire protectrice, comme le fait naturellement l'exposition répétée des adultes aux enfants malades.

VACCINATION CONTRE LE ZONA

Le vaccin contre le zona (*Zostavax*) est un vaccin vivant atténué dérivé de la souche OKA. Il est administré en sous-cutané (0,65 ml) dans le muscle deltoïde. Son efficacité a été évaluée au cours d'un essai de phase III, randomisé en double aveugle contre placebo sur trente-huit mille cinq cent quarante-six patients en bonne santé âgés de plus de soixante ans aux antécédents connus de varicelle ou ayant séjourné aux États-Unis pendant les trente dernières années. Les états d'immunodépression et de zona connu étaient éliminés de l'étude. Les objectifs étaient d'évaluer l'incidence du zona et de l'algie post-zostérienne. Les résultats ont été encourageants : il diminue l'incidence du zona d'environ 50 % (passée de 11 pour 1 000 par an à 5,4), correspondant à une efficacité vaccinale de 51,3 %. Le vaccin réduit de près de 70 % l'incidence de la douleur post-zostérienne. Ce vaccin est, en outre, bien toléré. Aux États-Unis, il est recommandé chez tous les patients âgés de plus de soixante ans — plaçant cependant les moins de cinquante ans dans une situation à risque de développer des zonas, pendant une phase de transition où le virus vaccinal remplacera le virus sauvage. Plusieurs arguments expliquent cette conduite à tenir [118] :

– la fréquence du zona (un million de nouveaux cas par an aux États-Unis) et de ses complications douloureuses et ophtalmiques ;

– le diagnostic et la mise en route des antiviraux souvent trop tardifs, au-delà des soixante-douze heures ;

– la réduction des dépenses de santé engendrée par l'usage du vaccin.

Les perspectives actuelles concernant la vaccination contre le zona sont multiples : évaluer son efficacité à long terme, recueillir les modifications de l'épidémiologie consécutive à la vaccination, avoir une meilleure connaissance des mécanismes immunologiques afin d'élargir les indications du vaccin, évaluer l'épidémiologie du zona chez les patients vaccinés par le vaccin contre la varicelle [121]. Le *Zostavax* a reçu une AMM en France en 2006 pour les plus de soixante ans sans facteur de risque d'immunodépression. La vaccination de masse n'a cependant pas été recommandée par les autorités de santé françaises jusqu'à présent.

Uvéites antérieures à cytomégalovirus

Un regain d'intérêt a été porté depuis une dizaine d'années aux intrications cytomégalovirus et œil. L'enjeu actuel de la question est de définir le spectre des atteintes du segment antérieur réellement imputable au cytomégalovirus (CMV), les modalités du diagnostic et les implications thérapeutiques éventuelles.

PHYSIOPATHOLOGIE GÉNÉRALE ET DE L'ATTEINTE OCULAIRE

PRIMO-INFECTION

Le cytomégalovirus se transmet essentiellement par contact direct aérophapryngé mais aussi par les sécrétions sexuelles, les urines et le lait. Les transfusions de produits sanguins labiles non déleucocytés — mais tous le sont, depuis 1998 pour les concentrés globulaires et depuis 2001 pour le plasma en France —, les transplantations d'organe [122] et les greffes de tissu peuvent également transmettre le CMV. La greffe de cornée est également supposée pouvoir transmettre le virus [123, 124], mais le niveau de preuve reste faible et le sujet est donc débattu [125, 126].

Lors de la primo-infection, le CMV se fixe aux leucocytes sanguins et, par dissémination hématogène, rejoint les glandes salivaires, les poumons, les reins, le foie, les épithéliums génitaux et l'œil.

Chez l'immunocompétent, la primo-infection à CMV est dans l'immense majorité des cas asymptomatique ou se traduit par une pseudo-mononucléose infectieuse. *Il n'y a pas de tableau ophtalmologique spécifique associé à la primo-infection par CMV.*

Chez le transplanté d'organe (donneur séropositif, receveur négatif), la primo-infection par un CMV transmis par le greffon est un problème malheureusement courant, non totalement résolu par les traitements préventifs antiviraux. Du fait de l'immunodépression pharmacologique profonde, l'infection peut se manifester précocement ou de façon retardée jusqu'à vingt-quatre mois en fonction des traitements immunosuppresseurs et antiviraux reçus et

de la susceptibilité individuelle. Elle menace la survie du greffon et du patient.

L'infection congénitale est un cas particulier[6]. Dans les pays industrialisés, elle est responsable de plus de handicap que la trisomie 21 ou l'alcoolisme fœtal, par exemple [129].

LATENCE

Le génome du CMV demeure latent dans de rares cellules de la lignée myéloïde sous forme épisomale (progéniteurs $CD34^+$ et monocytes) [131]. Les précurseurs des cellules dendritiques d'origine myéloïde joueraient un rôle prépondérant dans la diffusion et les réactivations virales au cours de leur maturation en cellules dendritiques matures. Les bases moléculaires de la latence et de la réactivation commencent à être élucidées. Le faible nombre de cellules avec infection latente *in vivo* rend difficile l'identification de transcrits (ARNm) spécifiques de la latence. La possibilité d'une latence dans les tissus oculaires n'a jamais été rapportée.

RÉCURRENCES

Chez l'immunocompétent, il existe des réactivations virales périodiques asymptomatiques. De façon exceptionnelle (deux cent quatre-vingt-dix cas rapportés depuis 1985, revus par Rafailidis [132]), des infections sévères peuvent survenir chez l'immunocompétent (colite, myélite, encéphalite, pneumopathie, anémie hémolytique).

De façon beaucoup plus fréquente, des réactivations symptomatiques généralisées et graves sont possibles en cas d'immunodépression cellulaire, principalement après transplantation et au cours du sida. Des souches différentes de CMV peuvent également réinfecter une personne déjà séropositive pour le CMV.

Les manifestations oculaires du CMV sont des récurrences virales. Les plus connues sont celles survenant à la faveur de l'immunodépression cellulaire profonde du *sida*.

Le tropisme pour la rétine a été mis en évidence dès le début de l'épidémie mondiale de sida au milieu des années quatre-vingt avec la survenue de rétinites à CMV. Les infections opportunistes oculaires avaient d'ailleurs été décrites dès 1978 dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Chez les patients au stade sida (taux de $CD4^+$ inférieur à 200 cellules/mm^3), l'arrivée des antirétroviraux et ensuite des traitements intensifs antirétroviraux (HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) a permis une diminution drastique des manifestations symptomatiques du CMV [133]. La manifestation la plus fréquente demeure la rétinite, qui survient uniquement lorsque le taux de lymphocytes $CD4^+$ devient inférieur à 100 cellules/mm^3. Le risque de développer une rétinite à vingt-sept mois chez le patient possédant moins de 50 $CD4^+$/mm^3 est de 42 % [134].

L'immunodépression pharmacologique post-transplantation, post-greffe et, plus rarement, celle des maladies auto-immunes favorisent également l'émergence de rétinites à CMV. Cette entité a été rapportée dès 1975 après greffe rénale [135]. Il semble que deux entités coexistent : rétinite virale par effet cytopathogène direct et rétinite avec hyalite de reconstitution immunitaire apparaissant lors de la diminution de l'immunosuppression entreprise pour traiter une infection non contrôlée par les antiviraux [136, 137].

Moins connue est l'atteinte du segment antérieur. Pourtant, l'atteinte focale du corps ciliaire chez les patients atteints de sida a été décrite dès 1986 [138]. La possibilité d'une infection de pratiquement l'ensemble des tissus oculaires a été soulignée dès 1988 par Daicker qui a détecté le virus en immunohistochimie dans les cellules endothéliales vasculaires, les cellules musculaires de l'iris, le canal de Schlemm et l'endothélium cornéen au cours d'une rétinite bilatérale chez un patient au stade sida [139]. La possibilité d'une atteinte irienne a été confirmée par immunohistochimie par Cheng en 1998 chez un patient décédé du sida et présentant une rétinite à CMV et une iritis focale [140]. La cornée peut être infiltrée au cours d'une rétinite [141]. En cas de rétinite, la recherche du génome du CMV est très fréquemment positive dans l'humeur aqueuse, alors qu'il n'est retrouvé ni dans la conjonctive ni dans l'épithélium cornéen [142]. Au cours de rétinites à CMV, des dépôts rétrodescemétiques ont été décrits [143]. Ces descriptions prouvent que le CMV peut « coloniser » le segment antérieur ou au moins y provoquer une réaction immunologique. Cependant, il ne paraît pas exister spécifiquement dans le sida d'uvéite antérieure isolée à CMV, ce qui suggère une forte composante immunologique dans la pathogénie de la segmentite antérieure.

Plus récemment, des récurrences virales chez l'immunocompétent ont été largement soupçonnées dans la survenue d'uvéites antérieures récidivante (cf. *infra*).

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'infection par le CMV est l'une des infections humaines les plus fréquentes. L'âge moyen de contamination varie entre seize et trente ans en fonction des conditions socio-économiques [129]. La prévalence augmente ensuite avec l'âge : 80 % à 90 % des plus de quarante ans sont séropositifs pour le CMV [129], 100 % dans certains pays du tiers-monde [144]. La transmissibilité (ou force d'infection) du virus reste cependant relativement faible — comparée par exemple à d'autres virus comme la rougeole ou la rubéole —, estimée entre 1,5 à 3,5 pour cent personnes par an (une personne peut contaminer 1,5 à 3,5 personnes). Cette donnée permet d'espérer qu'une couverture vaccinale même modérée (60 %) permettrait d'éradiquer le virus. Vingt pour cent des adultes excrètent le CMV de façon continue ou intermittente. Le risque de primo-infection durant une grossesse pour les femmes séronégatives est estimé entre 1,4 % et 3,9 %.

FORMES CLINIQUES

Seules les segmentites antérieures de l'immunocompétent sont abordées (les atteintes du segment antérieur chez le patient infecté par le VIH sont traitées au chapitre 25).

Le tropisme élevé de HSV et de VZV pour l'endothélium cornéen et le trabéculum rend naturel de suspecter un autre virus de la même famille dans la pathogénie d'autres uvéites antérieure hypertensives. Évoquée en 1979 à propos d'un cas de kérato-endothélite avec atteinte irienne pour lequel le CMV avait pu être cultivé dans l'humeur aqueuse, puis à nouveau citée il y a vingt-deux ans sur une série de dix cas d'uvéites, l'implication du CMV dans des atteintes isolées du segment antérieur de l'adulte immunocompétent est débattue de nouveau depuis dix ans. Le tableau 20-V présente de façon synthétique les caractéristiques retrouvées dans l'ensemble des publications référencées dans la

6. L'infection congénitale par le CMV n'est pas exceptionnelle (0,64 % des naissances) et concerne l'ensemble du globe [127-129]. Elle survient le plus souvent en cas de primo-infection (probabilité de transmission de 32 %) mais est possible au cours d'une récurrence virale maternelle pendant la grossesse (1,4 %). L'infection congénitale peut être asymptomatique (90 % des cas) ou symptomatique (triade : hépatosplénomégalie, pétéchies, ictère). Les séquelles neurosensorielles sont nombreuses et surviennent chez 40 % à 60 % des enfants symptomatiques et 13,5 % des asymptomatiques à la naissance [130] : surdité, déficience visuelle, retard psychomoteur, retard de croissance, microcéphalie, calcifications intracérébrales. Le diagnostic sérologique de l'infection maternelle à risque est possible. Le dépistage à la naissance existe par biologie moléculaire sur la carte du test de Guthrie. Des cas de segmentites antérieures néonatales ont été rapportés dans ce cadre [12], mais également de choriorétinite et d'ARN.

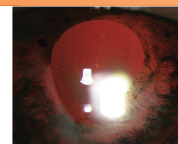


Tableau 20-V – Caractéristiques des uvéites antérieures présumées à CMV chez l'immunocompétent (sida et transplanté exclus).
Les traitements antiviraux sont détaillés dans le tableau 20-VI.

Auteurs	Type d'étude	Diagnostic, caractéristiques cliniques, thérapeutique	Conclusion, questions
Hart, 1978 [152]	États-Unis Étude de cas (*n* = 1) 4 ans	Uvéite unilatérale sévère et cataracte congénitale Culture virale à partir du cristallin	
Sundmacher, 1979 [153]	Allemagne Étude de cas (*n* = 1)	Kérato-uvéite avec endothélite Culture virale	
Bloch-Michel, 1987 [154]	France Prospective (*n* = 390)	Uvéites antérieures aiguës dont 11 syndromes de Posner-Schlossman unilatéraux cGW HSV, VZV, CMV, rougeole 10 cas positifs pour CMV dont 7 syndromes de Posner-Schlossman Pas de traitement spécifique	Première évocation dans les uvéites de l'adulte
Mietz, 2000 [148]	Allemagne Étude de cas (*n* = 1) 62 ans	Uvéite antérieure aiguë avec glaucome secondaire Unilatérale, inflammation antérieure modérée, précipités rétrodescemétiques fins, blancs, inférieurs, synéchies absentes IgG dans l'humeur aqueuse (cGW < 3) PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^-$ Résistance aux corticoïdes seuls Ganciclovir intraveineux et *per os* : excellente réponse Récidive à l'arrêt de l'antiviral	Durée optimale du traitement ?
Markomichelakis, 2002 [155]	Grèce Étude de cas (*n* = 2)	Uvéite antérieure aiguë hypertensive unilatérale avec atrophie irienne en secteur présumée à HSV PCR : CMV$^+$, HSV$^-$ Aciclovir inefficace Ganciclovir : excellente réponse	Diagnostic différentiel difficile avec HSV
Teoch, 2005 [156]	Singapour Étude de cas (*n* = 1) 35 ans	Syndrome de Posner-Schlossman bilatéral Endothélite inférieure, plis descemétiques PCR temps réel : CMV$^+$, HSV$^-$, VZV$^-$, charge virale 1,5{ts}·{ts}10^6/ml Échappement aux corticoïdes locaux	
De Schryver, 2006 [150]	France et États-Unis Étude de cas (*n* = 5) 17-80 ans + 10 uvéites antérieures aiguës contrôles de cause connue	Uvéite antérieure aiguë unilatérale chronique ou récidivante, hypertone Précipités rétrodescemétiques fins, blancs (2/5) ou bruns (3/5) Synéchies antérieures (2/5) Pas d'atrophie irienne PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$, EBV$^-$; équivalent d'un cGW Ganciclovir ou foscarnet intraveineux 15 jours puis valganciclovir *per os* 2 mois : bonne réponse anti-inflammatoire Trois récidives à l'arrêt ; retraitement pendant 6 mois Résistance à l'acyclovir (2/4) Corticosensible si associé aux antiviraux Deux hypertonies sans réponse au traitement	
Koizumi, 2006 [157]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 51 ans	Endothélite unilatérale (kérato-uvéite) Précipités rétrodescemétiques linéaires, plis descemétiques, lésions nummulaires, œdème cornéen localisé PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ Bonne réponse clinique au ganciclovir intraveineux Séquelle : déficience endothéliale	Suggère l'existence d'une atteinte endothéliale cornéenne directe
Yamauchi, 2007 [158]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 70 ans	Kérato-uvéite et endothélite unilatérale Précipités pigmentés fins, plis descemétiques Pas d'atrophie irienne ni synéchies iridocristalliniennes PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ Valganciclovir *per os* 3 mois ; PCR négative ; pas de récidive à l'arrêt Résistance aux corticoïdes seuls Résistance à l'acyclovir Séquelle : déficience endothéliale	Suggère l'existence d'une atteinte endothéliale cornéenne directe
Van Boxtel, 2007 [149]	Pays-Bas Étude de cas (*n* = 7) 11-61 ans	Uvéite antérieure aiguë unilatérale chronique (> 3 mois) PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ 5/7 cGW : 4/5 Inflammation antérieure modérée (7/7) Précipités rétrodescemétiques fins et diffus (4/7), en « graisse de mouton » (1/7) Endothélite linéaire (plis descemétiques) (1/7) Atrophie irienne avec glaucome secondaire (3/7) Glaucome secondaire sans anomalie irienne (3/7) Hypertonie intraoculaire sans anomalie irienne (1/7) 5/7 sous valganciclovir au long court : excellente réponse Une récidive précoce à l'arrêt après 1 an de traitement Deux arrêts de traitements Trois sous traitements continus	
Kawaguchi, 2007 [145]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 66 ans	Uvéite antérieure aiguë unilatérale récurrente hypertone, granulomateuse PCR temps réel : CMV$^+$, HSV$^-$, VZV$^-$, charge virale 2,3 · 10^5/ml Valganciclovir : bonne réponse sur l'inflammation pas sur l'hypertonie Résistance aux corticoïdes seuls	Monitorage de la charge virale

Tableau 20-V – Caractéristiques des uvéites antérieures présumées à CMV chez l'immunocompétent (sida et transplanté exclus). (suite)
Les traitements antiviraux sont détaillés dans le tableau 20-VI.

Auteurs	Type d'étude	Diagnostic, caractéristiques cliniques, thérapeutique	Conclusion, questions
Chee, 2007 [159]	Singapour Rétrospective (*n* = 10 patients, 12 yeux) 25-61 ans	Endothélite unilatérale (kérato-uvéite), atteinte focale jusqu'à kératopathie bulleuse 7/10 étiquetés syndrome de Posner-Schlossman auparavant Prédominance inférieure (5/10), plis descemétiques Précipités rétrodescemétiques fins ou linéaires ou de taille moyenne et pigmentés ; moitié inférieure (12/12) Inflammation modérée, pas de synéchies iridocristalliniennes, hypertonie (12/12) Atrophie irienne diffuse (8/12) Cataracte (9/12) PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ (11/12) Ganciclovir (*n* = 1) ou valganciclovir (*n* = 9) : réponse complète (cornée claire) 7/12, intermédiaire 3/12 Résistance aux corticoïdes seuls Négativation de la PCR après traitement	Tropisme endothélial et implications thérapeutiques
Koizumi, 2008 [160]	Japon Rétrospective (*n* = 8) 51-83 ans	Endothélite unilatérale (kérato-uvéite) Précipités rétrodescemétiques linéaires, plis descemétique, lésions nummulaires, œdème cornéen localisé PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ Bonne réponse clinique au ganciclovir intraveineux Pas de réponse à l'aciclovir topique Séquelle : déficience endothéliale (2/8 kératopathies bulleuses)	Suggère l'existence d'une atteinte endothéliale cornéenne directe
Chee, 2008 [146, 161]	Singapour Rétrospective (*n* = 106 uvéites antérieures aiguës hypertones) 18-74 ans pour les CMV$^+$	PCR : HSV$^-$, VZV$^-$, CMV$^+$ (24/105) (sur les 81 CMV$^-$, 30 Posner-Schlossman et 11 Fuchs) Inflammation antérieure modérée : tyndall à 2+ (23/24) Atrophie irienne diffuse (12/24), aucune hétérochromie, 1 atrophie en secteur Hypertonie intraoculaire (24/24) Nodule irien absent Pas de synéchies postérieures Tableau de syndrome de Posner-Schlossman (18/24) Tableau d'hétérochromie irienne de Fuchs (5/24) Ganciclovir ou valganciclovir pour 12 patients : bonne réponse mais récidive à l'arrêt (*n* = 9/12) Pas de différence clinique entre Posner CMV$^+$ (52 % des cas) et Posner CMV$^-$ Fuchs CMV$^+$ (42 % des cas) : plus âgés, précipités rétrodescemétiques plus nodulaires que les Fuchs CMV$^-$	Durée optimale de traitement ?
Sugita, 2008 [6]	Japon Rétrospective 68 PCA et 43 PV	PCR *multiplex* et PCR quantitative en temps réel : 4/111 PCR CMV$^+$ Inflammation antérieure modérée (3/4) Précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » de petite taille (3/4) Tableau de syndrome de Posner-Schlossman (3/4)	

PCA, ponction de chambre antérieure ; PV, prélèvement vitréen ; cGW, coefficient de Goldmann-Witmer.

base de donnée MedLine entre 1987 et mai 2009. Sa lecture doit être attentive car les études sont très hétérogènes, la distribution géographique variable — on connaît son importance dans le domaine de l'uvéite —, le nombre de cas reste faible, les méthodes diagnostiques sont variables et les populations contrôles souvent absentes. Les limites des analyses en biologie moléculaires sont à considérer : à l'exception de l'étude de Kawaguchi [145] et de la seconde étude de Chee [146], les PCR ne sont pas quantitatives, alors que la détermination de la charge virale semble désormais une donnée importante pour établir un lien causal [147]. Seules les études de Mietz [148], de Van Boxtel [149] et de Schryver [149] associent biologie moléculaire et recherche de la production locale d'anticorps [107] ; enfin, un défaut de sensibilité de la PCR peut entraîner une sous-estimation des cas où l'ADN du CMV est présent (faux négatif) [151].

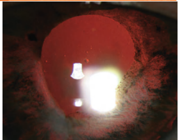
En résumé, il s'agit d'un groupe d'entités variables, certaines ressemblant à des syndromes de Posner-Schlossman, d'autres à des syndromes de Fuchs atypiques, d'autres à des kérato-uvéites où l'endothélite prédomine. Le caractère chronique et/ou récidivant, l'hypertonie et l'absence de preuve pour une étiologie herpétique ou zostérienne sont les éléments les plus constants (tableau 20-VI, fig. 20-2). Notons que ces endothélites présumées à CMV ont pu être, par le passé, dénommées endothélites aiguës auto-immunes [162].

Deux cas d'endothélite après kératoplastie perforante avec identification du génome du CMV dans l'humeur aqueuse ont été rapportés [163, 164]. Enfin, des endothélites s'accompagnant d'une perte cellulaire endothéliale massive après greffe lamellaire postérieure (greffe endothéliale) ont été rapportées récemment, sans qu'il soit possible de conclure à une transmission donneur/receveur ou à une réactivation du CMV du receveur [165] ; les caractéristiques cliniques — précipités rétrodescemétiques pigmentés, hypertonie, inflammation modérée de chambre antérieure, inefficacité de l'aciclovir et de la cortisone seule et efficacité rapide du ganciclovir — étaient concordantes avec les descriptions de certaines de segmentites rappelées dans le tableau 20-I.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

SÉROLOGIE

Les sérologies plasmatiques n'ont aucune utilité dans le diagnostic étiologique d'une uvéite.



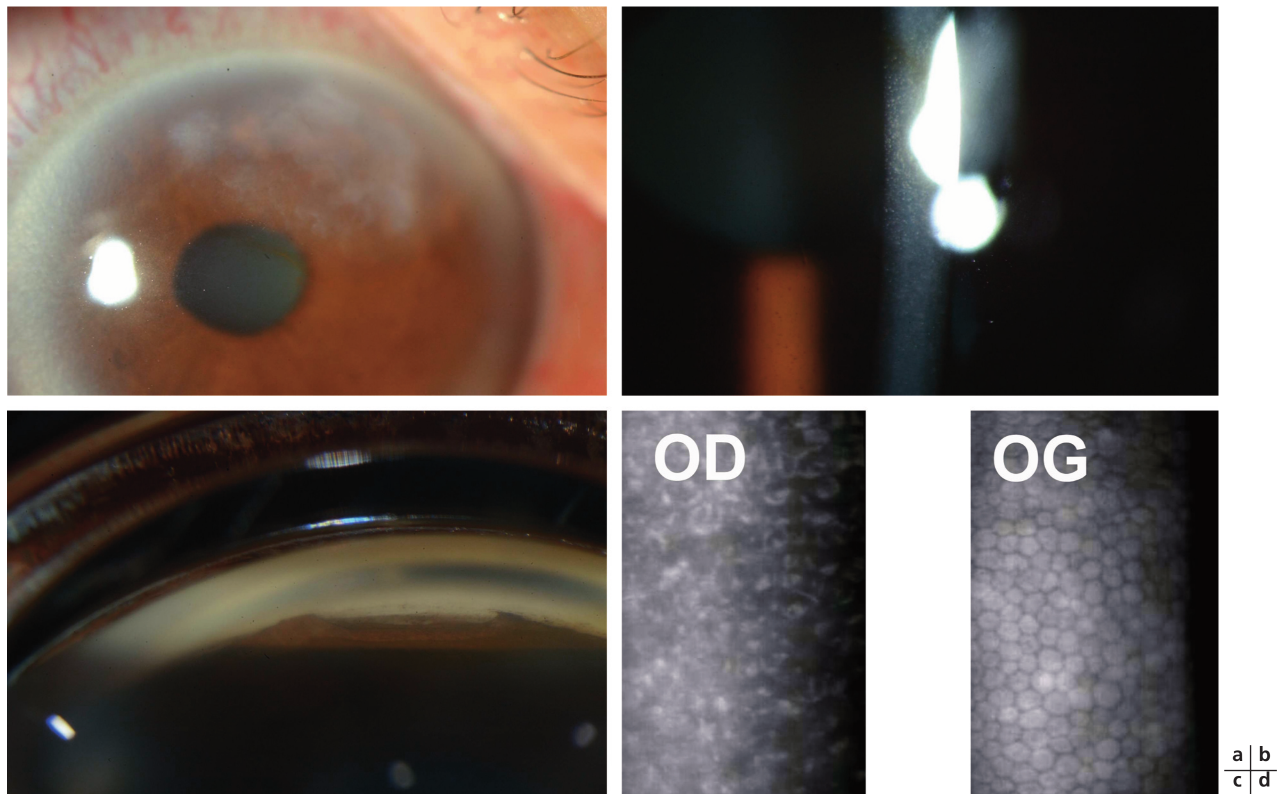


Fig. 20-2 ***Séquelle d'uvéite antérieure, présumée à CMV, dont la preuve par biologie moléculaire n'a pas pu être apportée.*** *Patient de cinquante-cinq ans ayant présenté une kérato-uvéite droite récidivante pendant les années précédant notre examen. Référé pour un glaucome secondaire avec champ visuel tubulaire. Calme depuis plus de six mois. Les PCR CMV, HSV et VZV étaient négatives.* **a.** *Les séquelles de kératites sont bien visibles dans la moitié supérieure de la cornée.* **b.** *Les précipités rétrodescemétiques séquellaires sont diffus, fins et pigmentés.* **c.** *Les goniosynéchies sont étendues.* **d.** *L'atteinte descemétique est confirmée par la microscopie spéculaire. Ce cas illustre les difficultés du diagnostic tardif d'une kérato-uvéite présentant pourtant les caractéristiques « typiques » des uvéites antérieures cytomégaliques.*

Tableau 20-VI – Caractéristiques communes des uvéites antérieures présumées à CMV ou positives pour le CMV (PCR et/ou coefficient de Goldmann-Witmer).

Constantes	Uvéite antérieure chronique ou récidivante Inflammation modérée Hypertonie constante à chaque poussée ou chronique (glaucome secondaire) Résistance à l'aciclovir Mauvaise réponse à la corticothérapie seule Diminution rapide de l'inflammation sous anti-CMV : ganciclovir, foscarnet, valganciclovir (l'efficacité sur l'hypertonie n'est pas constante et doit dépendre du degré de d'obstruction irréversible du trabéculum) Sensibilité cornéenne normale
Inconstantes	Synéchies iridocristalliniennes absentes ou rares Caractéristiques des précipités rétrodescemétiques
Très variables (plusieurs entités cliniques ?)	Atrophie irienne Endothélite (kérato-uvéite)

Les IgM anti-CMV peuvent persister seize à vingt semaines après la primo-infection et sont ensuite remplacées par les IgG. Lors de réactivation, les IgM peuvent également être élevées. La détermination de l'avidité des immunoglobulines peut permettre de faire le diagnostic de primo-infection récente.

La recherche de la production locale d'immunoglobulines anti-CMV dans l'humeur aqueuse a en revanche toute son importance (coefficient de Goldmann-Witmer ou techniques assimilées) [107, 166].

ANTIGÉNÉMIE pp65

Son intérêt est de déterminer le nombre de cellules sanguines infectées par le CMV par une technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine pp65. C'est une technique plus sensible que la culture virale[7], qu'elle a supplantée, pour détecter une virémie à CMV.

7. La culture virale, technique de référence pour les infections systémiques, peut être réalisée sur différents prélèvements biologiques (sang, urine, biopsies…) qui doivent être rapidement acheminés au laboratoire en raison de la fragilité du virus. Elle est effectuée sur des fibroblastes humains (souche MRC5 ou WI38). Deux techniques existent pour mettre en évidence la multiplication du virus dans les cellules : la technique classique, longue puisque les résultats ne sont obtenus qu'au bout de dix à vingt et un jours, et la technique d'isolement rapide sur plaque qui révèle l'existence des protéines virales par immunofluorescence ou par réaction immunoenzymatique à l'aide d'un anticorps monoclonal (résultats en vingt-quatre à quarante-huit heures). L'intérêt de cette technique est l'isolement de la souche et la réalisation d'un antivirogramme en cas de résistance de la souche.

PONCTION DE CHAMBRE ANTÉRIEURE

De nombreuses techniques ont été décrites dans la littérature et les complications déjà rapportées [167]. Nous présentons une technique qui nous semble peu risquée, reproductible et qui ne dépend pas de l'expérience de l'opérateur.

– L'anesthésie est topique (locorégionale en cas de patient très pusillanime ; générale pour les enfants, après discussion du rapport bénéfice/risque). Une infiltration sous-conjonctivale de quelques microlitres de *Xylocaïne* 1 % sans adrénaline peut améliorer très facilement une topique.

– La réalisation sous microscope opératoire est indispensable : plus facile, plus complète (volume), moins dangereuse, moins stressante.

– L'asepsie chirurgicale est réalisée à la povidone iodée, avec champ collant pour s'isoler des cils.

– Une aiguille 30 gauges est pliée, biseau vers le haut. Ce pliage facilite l'orientation de l'aiguille et du corps de la seringue, tout en conservant une position confortable et stable de la main (par rapport à une aiguille droite). L'aiguille 30 gauges (jaune) suffit dans tous les cas, *sauf* en cas de tyndall « plastique », où une aiguille 27 gauges (orange) peut se révéler indispensable — de telles atteintes antérieures sont cependant rarement d'origine virale.

– Penser à débloquer le piston de l'aiguille avant de rentrer en chambre antérieure.

– Le globe est tenu par une pince à griffe pour contrôler la pénétration de l'aiguille puis son retrait.

– La ponction au limbe se fait aiguille parallèle à l'iris, selon un trajet non perpendiculaire au limbe pour éviter toute microfuite qu'un trajet trop direct favoriserait, sans toucher l'iris ni le cristallin. Le biseau de l'aiguille est orienté vers l'endothélium cornéen.

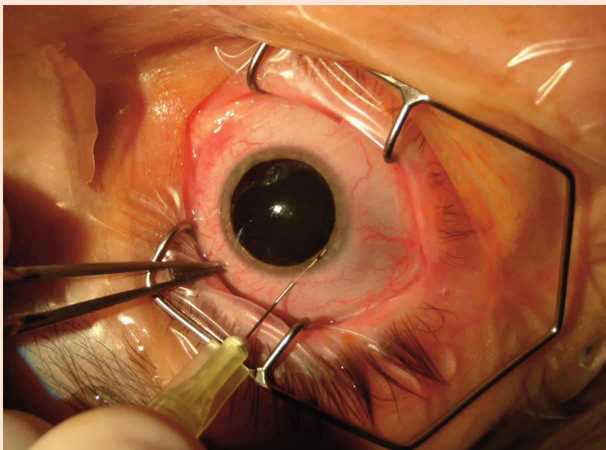
– Éviter tout contact endothélial mais savoir qu'un contact ponctuel n'est pas dramatique.

– À l'opposé, une effraction capsulaire antérieure provoquera une cataracte, qui peut aller d'une cataracte ponctuelle avec peu de





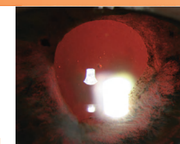






a | b
c | d
e

Ponction de chambre antérieure. **a.** *Instrumentation minimale.* **b.** *et* **c.** *Pliage de l'aiguille 30 gauges dans la partie large de la pince de Paufique et résultat.* **d.** *Ponction (ici la pupille est dilatée pour un décollement de rétine). Le lobe est tenu, l'aiguille n'est pas dirigée vers le cristallin.* **e.** *Microtube Eppendorf (en haut) et cryotube pour adresser les prélèvements au laboratoire. Ces deux types de tubes peuvent être autoclavés pour pouvoir être manipulés stérilement sur la table opératoire.*



conséquence à la cataracte blanche totale intumescente qui compliquera considérablement la prise en charge thérapeutique et l'avenir de cet œil.
– Le geste est arrêté quand l'iris atteint l'aiguille, retrait en tenant le globe.
– Un massage transcornéen refoule un iris accolé au point de ponction.
– Il est possible de faire la ponction en deux fois, après reformation spontanée de la chambre antérieure après quelques minutes, pour augmenter la quantité d'humeur aqueuse prélevée.
– En fonction de l'amétropie (profondeur de chambre antérieure), 100 µl à 400 µl peuvent être prélevés.
– Il est possible de regonfler la chambre antérieure au *BSS* en fin de geste (car l'hypotonie peut être douloureuse), mais le renouvellement de l'humeur aqueuse est rapide et attendre peut suffire.
En fin de geste, une instillation d'antibiotique est recommandée, suivie d'un pansement simple.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de consensus pour le traitement de l'uvéite antérieure aiguë présumée à CMV de l'immunocompétent.

ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS ET ANTIGLAUCOMATEUX

Un traitement corticoïde et cycloplégique demeure la base du traitement de l'uvéite, à des doses intensives au début puis suivi d'une dégression progressive. L'hypertonie restant le problème majeur, l'association des différents antiglaucomateux disponibles est utilisée par la plupart des auteurs, en particulier avec les analogues des prostaglandines [146, 148, 158, 161]. Le traitement antiviral n'est pas constamment actif sur l'hypertonie, probablement du fait de lésions trabéculaires chroniques, séquellaires et au-delà de toute possibilité thérapeutique, en rapport avec la durée d'évolution de la pathologie. La chirurgie filtrante peut également être un échec. Plusieurs auteurs ont rapporté la nécessité de recourir à l'utilisation de valves de drainage.

ANTIVIRAUX

Le CMV est classiquement résistant à l'aciclovir. Le traitement des affections à CMV repose sur l'utilisation de quatre molécules, toutes virostatiques : ganciclovir, foscarnet, cidofovir et valganciclovir. Les effets indésirables ophtalmologiques sévères du cidofovir (hypotonie chronique irréversible, uvéites antérieures) en limitent la prescription.

Le traitement des uvéites antérieures présumées à CMV a fait appel à différents protocoles mais principalement au ganciclovir parentéral et/ou au valganciclovir dès sa commercialisation (2002-2003). L'ensemble des traitements rapportés et leur efficacité sont

Tableau 20-VII – Modalités thérapeutiques antivirales proposées pour les uvéites antérieures présumées à cytomégalovirus. Certaines des études du tableau 20-VI ne citent pas de traitement.

Auteurs	Type d'étude	Traitement	Résultats
Mietz, 2000 [148]	Allemagne Étude de cas (*n* = 1) 62 ans	Ganciclovir intraveineux, 450 mg 2 fois par jour pendant 14 ou 28 jours, puis *per os*, 3 g par jour pendant 9 semaines	Récidive inflammatoire et glaucome secondaire (recul de 10 semaines)
Markomichelakis, 2002 [155]	Grèce Étude de cas (*n* = 2) 66 et 36 ans	Ganciclovir *per os* 1 000 mg 3 fois par jour 1 an ou 2 ans	Réponse rapide sur inflammation et hypertonie
Teoch, 2005 [156]	Singapour Étude de cas (*n* = 1) 35 ans	Injection intravitréenne de ganciclovir	Amélioration (recul non précisé)
De Schryver, 2006 [150]	France et États-Unis Étude de cas (*n* = 5) 17-80 ans	Ganciclovir ou foscarnet intraveineux pendant 15 jours puis valganciclovir, 450 mg 2 fois par jour pendant 2 mois, ou valganciclovir *per os* seul	Pas de récidive (14 mois de recul)
Koizumi, 2006 [157]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 51 ans	Ganciclovir intraveineux	Diminution des précipités et réduction de l'œdème cornéen
Yamauchi, 2007 [158]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 70 ans	Valganciclovir, 1 800 mg par jour pendant 1 mois, puis décroissance des doses pendant au moins 3 mois	Pas de récidive (16 mois de recul)
Van Boxtel, 2007 [149]	Pays-Bas Étude de cas (*n* = 7) 11-61 ans	Valganciclovir en induction, 900 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 900 mg par jour au long cours	Récidive à l'arrêt du traitement
Kawaguchi, 2007 [145]	Japon Étude de cas (*n* = 1) 66 ans	Valganciclovir 1 800 mg par jour (durée non précisée)	Amélioration de l'inflammation mais glaucome récalcitrant (chirurgie)
Chee, 2007 [159]	Singapour Rétrospective (*n* = 10 patients, 12 yeux) 25-61 ans	Soit ganciclovir intraveineux puis oral Soit valganciclovir (durée non précisée)	Amélioration clinique Pas de récidive à 1 mois
Koizumi, 2008 [160]	Japon Rétrospective (*n* = 8) 51-83 ans	Ganciclovir, 5 à 10 mg/kg par jour pendant 7 à 15 jours	Amélioration clinique (2 cas développés avec un recul de 8 et 12 mois)
Chee, 2008 [146, 161]	Singapour Rétrospective (*n* = 106 uvéites antérieures aiguës hypertones) 18-74 ans pour les CMV$^+$	Soit ganciclovir intraveineux, 10 mg/kg par jour (6 semaines), puis *per os*, 3 g par jour (6 semaines) Soit valganciclovir, 900 mg 2 fois par jour (6 semaines) puis 450 mg 2 fois par jour (6 semaines) Si pas de traitement général possible : 1 injection intravitréenne de ganciclovir hebdomadaire (3 mois)	Près de 78 % des patients traités rechutaient dans les 8 mois suivant l'arrêt du traitement, d'où la recommandation d'un traitement prolongé

présentés tableau 20-VII. On note que le gel de ganciclovir topique (*Virgan*) ne permet *a priori* pas d'atteindre une concentration suffisante dans l'humeur aqueuse [161].

DURÉE, SURVEILLANCE

La durée du traitement n'est pas définie. Certains auteurs recommandent désormais un traitement de douze mois [168]. En cas de récidive, un nouveau traitement d'attaque semble possible.

Il est rappelé que la toxicité hématologique du ganciclovir (neutropénie) nécessite une surveillance hématologique.

CONCLUSION

Les questions résiduelles sont nombreuses. Quelle est la responsabilité réelle du virus dans l'inflammation observée ? Quelle est la fréquence du CMV dans les segmentites tout venant ? Existe-t-il un tableau clinique unique ? Faut-il effectuer une recherche du génome du CMV dans certaines uvéites ? Que faire d'un résultat de PCR positif isolé ? Peut-on éradiquer les récurrences par un traitement anti-CMV systémique ? de quelle durée ?

Uvéites à virus d'Epstein-Barr

NOTIONS DE PHYSIOPATHOLOGIE ET D'ÉPIDÉMIOLOGIE

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) possède un fort tropisme pour les cellules épithéliales de l'oropharynx, par sa forte affinité pour le récepteur CD21 présent sur ces cellules. Ce virus est ubiquitaire : 80 % à 90 % de la population mondiale posséderaient des anticorps anti-EBV [169-171]. La primo-infection est précoce dans l'enfance et, le plus souvent, asymptomatique. La forme symptomatique, la mononucléose infectieuse, concerne les adolescents ou les jeunes adultes. Vingt à 30 % des porteurs asymptomatiques peuvent excréter le virus dans la salive et, ainsi, perpétuer la transmission interhumaine. Le site de latence est le lymphocyte B mémoire (lui aussi $CD21^{+}$) infecté lors de son passage dans les organes lymphoïdes de drainage de la sphère ORL.

CLINIQUE

Il faut distinguer deux situations bien distinctes :
- les uvéites au cours de la mononucléose infectieuse ;
- les uvéites en dehors de toute manifestation systémique.

UVÉITES AU COURS DE LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

Les cas rapportés dans la littérature sont rares. *Les uvéites antérieures seraient observées dans moins de 1 % des mononucléoses infectieuses*, c'est-à-dire la primo-infection la plus bruyante de l'EBV. Elles paraissent donc peu fréquentes par rapport à d'autres manifestations ophtalmiques (tableau 20-I). Leur diagnostic étiologique ne pose, dans ce contexte bruyant, pas de problème. Les uvéites antérieures typiques de la mononucléose infectieuse sont bilatérales, aiguës, peuvent être sévères et sont corticosensibles. Elles peuvent être associées aux autres manifestations oculaires, en particulier vitréennes et papillaires [172]. Elles peuvent récidiver après guérison de la mononucléose infectieuse. Elles n'ont pas de pronostic particulièrement défavorable.

UVÉITES EN DEHORS DE TOUTE MANIFESTATION SYSTÉMIQUE

La description d'uvéites antérieures à EBV en dehors de la mononucléose infectieuse, c'est-à-dire témoignant d'une récurrence virale, fait tout l'intérêt et la difficulté de la question. Plusieurs cas d'uvéites ont été attribués à EBV depuis une vingtaine d'années avec des méthodes diagnostiques différentes, ce qui rend difficile l'établissement d'un lien causal direct (cf. *infra*). Les six cas rapportés en 1987 [172] et 1990 [172] reposaient sur des méthodes sérologiques seules, avec titrage d'anticorps dans l'humeur aqueuse. Il s'agissait toujours d'uvéites bilatérales, parfois de panuvéites avec papillite et même cataracte. L'uvéite présumée à EBV serait récidivante à l'arrêt de la corticothérapie et pourrait devenir chronique (éventuellement granulomateuse), avec un cortège de complications non spécifiques (cataracte, œdème maculaire cystoïde, membrane épimaculaire, iatrogénie).

Les cas récents (rares) les plus convaincants (diagnostic par sérologie et PCR) permettent de mieux définir le type d'uvéites à rattacher à EBV. Il s'agit d'un *diagnostic d'élimination* devant des *uvéites atypiques* ne présentant pas les caractéristiques cliniques ni biologiques de HSV et VZV : début insidieux, absence d'antécédent de kératite et d'herpès oculaire, inflammation modérée chronique, présence d'infiltrats cornéens intrastromaux superficiels et nummulaires, sensibilité cornéenne normale, endothélite fréquente avec précipités rétrodescemétiques fins et cellules endothéliales œdémateuses en microscopie spéculaire, voire œdème cornéen par incompétence endothéliale chronique [174].

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il faut actuellement réunir un faisceau d'arguments pour établir un lien de causalité entre EBV et uvéite :

– PCR positive pour EBV dans l'humeur aqueuse, négative pour les autres virus du groupe Herpès (d'où l'intérêt de la PCR *multiplex*, cf. encadré « Outils moléculaires dans le diagnostic des segmentites à virus de la famille Herpès »). L'idéal semble d'avoir en plus une PCR quantitative pour estimer la charge virale qui doit être élevée ;

– sérologie compatible avec une infection à EBV et négative pour les autres virus du groupe.

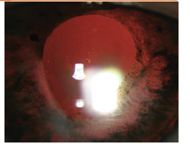
La PCR EBV ne fait pas partie du bilan d'une uvéite antérieure. La recherche de l'étiologie ne doit se faire qu'en cas d'évolution défavorable, pour argumenter un traitement plus spécifique que la simple corticothérapie.

PCR

La PCR EBV simple est possible en routine ; elle n'est pas une technique réalisée en urgence. La PCR *multiplex* comprend les amorces spécifiques de l'EBV.

La détection par PCR du génome d'EBV ne suffit pas à prouver un lien de causalité entre virus et uvéite[8]. En effet, sur une série

8. Une hypothèse séduisante est que EBV agirait comme cofacteur d'inflammation, en particulier parce qu'il est capable de produire un analogue de l'IL-10, cytokine aux propriétés immunorégulatrices [175]. Touge a mis en évidence une élévation des IgG-ZEBRA sériques, marqueur de réactivation, chez 87 % des patients atteints d'uvéite en phase de rémission ou en phase aigüe, quelle que soit leur cause (sarcoïdose, Behçet, cause inconnue), suggérant une étroite association entre réactivation virale et uvéite [176]. L'hypothèse physiopathologique est cette fois que les lymphocytes B incarcérés dans l'uvée riche en vaisseaux sanguins pourraient se multiplier et EBV infecter l'épithélium pigmentaire de l'iris, du corps ciliaire ou de la rétine, déclenchant une réaction inflammatoire. D'autres travaux de recherche sont nécessaires pour déterminer l'implication réelle de EBV dans la pathogénie des uvéites.



autopsique, Chodosh *et al*. ont trouvé le génome d'EBV dans les tissus oculaires sains de sept cas sur dix [177]. Dans une étude de plus grande envergure (cent quatre-vingt-trois uvéites), Ongkosuwito a retrouvé le génome d'EBV dans l'humeur aqueuse ou le vitré chez 8 % des patients témoins sans uvéites et 5 % à 10 % des uvéites de cause connue (toxoplasmose, VZV, CMV et HSV). Le pourcentage était toutefois de 54 % chez les patients immunodéprimés (VIH négatif ; mais sur seulement onze cas), suggérant une réactivation locale oculaire ou systémique avec localisation oculaire de l'EBV [175].

Plus récemment, Sugita a réalisé une PCR *multiplex* (pour HHV-1 à HHV-8) dans cent onze prélèvements de fluides oculaires chez cent patients présentant une uvéite — quelle qu'en soit la cause — avec PCR en temps réel pour déterminer la charge virale le cas échéant [147] : dix-neuf des prélèvements étaient positifs pour EBV avec la PCR *multiplex* et six sur dix-neuf seulement montraient des taux élevés de copies du génome en PCR quantitative (*real time* PCR), taux compatible avec une implication réelle du virus dans l'uvéite ; parmi ces cas : une uvéite d'étiologie indéterminée, deux cas d'uvéite antérieure à VZV, deux cas de nécrose rétinienne à VZV, un lymphome intraoculaire. Ces résultats pourraient être expliqués par l'existence d'une réaction croisée ou d'une véritable co-infection avec le VZV.

MÉTHODES SÉROLOGIQUES

Recherche d'anticorps plasmatiques

La complexité de l'expression génique du virus, évolutive entre la primo-infection et l'infection chronique[9], déclenche la production de différents anticorps, qui peuvent être dosés :

– anticorps anti-VCA : les IgM apparaissent au début de l'infection primaire et persistent pendant deux ou trois mois puis sont remplacés par les IgG qui persistent à vie ;

– anticorps anti-EA : les IgG sont élevées lors d'une réactivation chez l'immunodéprimé et les atteintes chroniques ;

– anticorps anti-EBNA : les IgG apparaissent à partir du troisième mois et persistent toute la vie.

On distinguera ainsi :

– infection primaire : présence d'IgM anti-VCA et absence d'anticorps anti-EBNA et anti-EA ;

– infection chronique : présence d'IgG anti-VCA et d'anticorps anti-EA.

La sérologie seule n'apporte aucune aide au diagnostic de segmentites antérieure. Il peut exister des élévations non spécifiques des taux d'anticorps anti-EBV dans certaines uvéites antérieures d'autre étiologie [179].

Coefficient de Goldmann-Witmer

Son intérêt isolé est discutable puisque, si la description des trois cas de Usui reposait en 1990 sur un coefficient de Goldmann-Witmer élevé pour EBV, dans la série de Ongkosuwito aucun des patients ayant un coefficient de Golmann-Witmer élevé n'avait une PCR positive [175]. Là encore, les données de la littérature ne suffisent pas pour trancher. Il paraît recommandable, dans les cas rares où une recherche étiologique paraît indispensable pour améliorer une prise en charge thérapeutique non optimale, de combiner PCR et coefficient de Goldmann-Witmer, comme le suggère de Groot-Mijnes [107].

■ TRAITEMENT

En cas de mononucléose infectieuse, le traitement général est symptomatique et ne comporte pas habituellement d'antiviral. L'intérêt du valaciclovir est cependant en cours d'étude [180]. Le traitement spécifique de l'uvéite repose évidemment sur la corticothérapie locale, souvent complétée de la voie générale. L'intérêt des antiviraux est controversé : *in vitro*, seule la synthèse de la forme linéaire du génome EBV dépendante de la polymérase virale peut être inhibée par l'aciclovir ; la forme circulaire du génome durant la latence peut se répliquer grâce à une polymérase cellulaire qui n'est pas sélectivement inhibée par l'aciclovir [178].

L'association d'un antiviral et d'une corticothérapie pourrait être bénéfique dans la résolution des symptômes d'uvéite antérieure récidivante présumée à EBV. L'utilité du valaciclovir devra être évaluée. Compte tenu de l'excellente tolérance de ces traitements et de l'index thérapeutique élevé (en dehors de l'insuffisant rénal), il peut être conseillé de recourir à un traitement dès que l'évolution sous corticoïdes seuls n'est pas satisfaisante et que la suspicion d'EBV émerge. Il n'existe cependant pas de preuve scientifique suffisante permettant de choisir entre traitement topique ou systémique. La gestion des formes récurrentes présumées à EBV s'apparente finalement à celle de HSV, jonglant avec traitement anti-inflammatoire local « juste au-dessus du seuil » et traitement antiviral pour limiter la réplication virale.

9. Sa nucléocapside hexagonale possède en surface la protéine VCA (*Viral Capside Antigen*). Le génome viral code des protéines non structurales de régulation : la protéine EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigen*), qui joue un rôle dans la latence virale, et la protéine EA (*Early Antigen*), enzyme permettant la réplication virale [178].

OUTILS MOLÉCULAIRES DANS LE DIAGNOSTIC DES SEGMENTITES À VIRUS DE LA FAMILLE HERPÈS

L'utilisation de la biologie moléculaire pour le diagnostic des segmentites antérieures présumées virales a souvent fait parler d'elle. Elle a pu apparaître comme la panacée diagnostique en termes de sensibilité[10] et de spécificité[11], mais il convient de bien en connaître les indications, les limites, le bénéfice à attendre, les modalités pratiques de réalisation, les coûts.

La quantité minimale d'humeur aqueuse nécessaire à l'analyse en biologie moléculaire varie selon les laboratoires. Des volumes très faibles sont en théorie possibles (5 µl pour Fenner [181], 10 µl à 20 µl pour de Schryver [150]), mais une centaine de microlitres permet d'assurer une manipulation de routine [147]. L'analyse d'un volume inférieur à 100 µl peut être négative par défaut de sensibilité mais peut être tentée en prévenant le laboratoire. Il est possible d'envoyer directement la seringue au laboratoire de microbiologie, en prenant soin d'aspirer le contenu de l'aiguille pour ne pas perdre de liquide, et de bien boucher avec un bouchon stérile. Il est également possible de transvaser dans un microtube approprié (de type cryotube à vis ou Eppendorf conique) dont l'intérieur est stérile, mais au risque d'en perdre un peu lors du transfert. Il est également possible de faire stériliser ces microtubes (autoclavage comme les instruments chirurgicaux pour les microtubes de type Eppendorf), afin d'avoir un tube stérile intérieur et extérieur, manipulable sur la table chirurgicale.

L'analyse par PCR peut classiquement être réalisée à partir d'une biopsie. Cependant, ceci ne s'applique pas en routine aux microprélèvements d'iris ou de trabéculum que nous pouvons être amenés à pratiquer au cours des trabéculectomies.

10. Sensibilité = $\frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs + Faux négatifs}}$

11. Spécificité = $\frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs + Faux positifs}}$

Le prélèvement doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire ; il sera congelé à – 80 °C en cas d'analyse différée. En cas d'impossibilité d'acheminement rapide, il est fortement conseillé de conserver le prélèvement à + 4 °C jusqu'à ce que l'envoi puisse se faire rapidement.

Outil extrêmement sensible, la PCR est soumise à des possibilités de contamination par des amplicons (provenant d'un tube voisin au laboratoire) ou par des particules virales excrétées par le préleveur — ce qui demeure peu probable dans le cadre d'une ponction de chambre antérieure réalisée au bloc — ou du manipulateur du tube. La sensibilité de détection dans l'humeur aqueuse [182] peut être estimée entre 1,2 et $4{,}8 \cdot 10^5$ copies/µl.

Par ailleurs, les techniques de PCR nécessitent toutes un personnel de laboratoire formé et des équipements adaptés et coûteux, notamment pour éviter les contaminations. Ce sont donc des techniques réservées aux laboratoires hospitaliers ou de quelques grands groupes privés. Le résultat d'une PCR simple peut être rendu en quelques jours par la plupart des laboratoires.

Nos prélèvements d'humeur aqueuse ne semblent pas poser le problème des inhibiteurs de PCR rencontrés dans d'autres prélèvements. Les inhibiteurs de PCR peuvent être l'héparine, l'hémoglobine et certains médicaments. Normalement, l'étape d'extraction les élimine ; leur présence est révélée à l'aide de contrôles internes ajoutés lors de l'extraction ou lors de l'amplification.

Étape commune à tous les types de PCR : extraction de l'ADN viral

L'humeur aqueuse pathologique contient des cellules infectées par les virus (cellules endothéliales cornéennes très probablement, leucocytes probablement, cellules iriennes, endothélium du trabéculum) et des particules virales libres. Après lyse des cellules et des particules virales (thiocyanate de guanidium et protéinase K), les acides nucléiques sont captés sur de la silice (agglomérée sur une microcolonne ou des particules magnétiques), lavés puis récupérés dans un tampon d'élution (50 µl environ).

Étape d'amplification ou PCR

Plusieurs techniques de PCR existent.

PCR classique ou simple

Elle utilise un couple d'amorces bien connues et validées, spécifique à chacun des virus. Le couple est choisi en fonction de l'agent suspecté. Chaque réaction est réalisée avec 5 µl à 10 µl d'extrait. Le produit d'amplification (amplicon) est étudié en *end point*, c'est-à-dire uniquement à la fin des cycles d'amplification. Plusieurs techniques de détection existent :

- identification de la taille de l'amplicon par rapport à un marqueur de poids moléculaire, après électrophorèse en gel d'agarose ;
- PCR-hybridation (technique la plus fréquente) par immobilisation de l'amplicon (puits d'une boîte multipuits, membrane, etc.) puis hybridation des ADN amplifiés avec une sonde spécifique marquée (système biotine/avidine/peroxidase/substrat coloré). Ce système permet d'amplifier le signal et de détecter de manière spécifique l'amplicon correspondant au virus recherché.

Exemples d'amorces utilisées en routines pour HSV-1 et HSV-2 [183], et VZV [184] :

HSV sens : 5' CAT CAC CGA CCC GGA GAG GGA C 3'
HSV antisens : 5' GGG CCA GGC GCT TGT TGG TGT A 3'
VZV sens : 5' ATG TCC GTA CAA CAT CAA CT 3'
VZV antisens : 5' CGA TTT TCC AAG AGA GAC GC 3'

PCR en temps réel (*real time* PCR)

À la différence de la PCR classique, les produits d'amplification générés ne sont pas étudiés à la fin des cycles mais en permanence au cours des cycles d'amplification grâce à l'utilisation de produits fluorescents qui vont soit s'incorporer dans l'ADN double brin synthétisé (par exemple, *SYBR green*) soit être fixés sur des sondes oligonucléotidiques (technique d'hybridation moléculaire) qui reconnaissent spécifiquement la cible ADN amplifiée. Cette technique est rapide et sensible ; elle permet en outre une quantification du virus recherché. Elle est utilisée en routine pour HSV, VZV, CMV et EBV dans de nombreux laboratoires hospitaliers. Il existe des subtilités techniques résidant essentiellement dans le choix de l'ADN polymérase, des sondes moléculaires et des automates. En cas de résultat douteux, il est possible, si l'enjeu diagnostique le vaut, d'effectuer une seconde méthode sur le même prélèvement. Attention, PCR en temps réel ne veut pas dire PCR au lit du malade ou PCR en urgence !

PCR quantitative

Méthode au cours de laquelle les produits de l'amplification sont quantifiés par rapport à une gamme standard externe ou à un contrôle interne de quantification. Elle sert à déterminer les charges virales. Une PCR quantitative est en général réalisée par PCR en temps réel. Elle est disponible en routine pour les virus VIH, CMV, VHC, HSV, VZV, EBV.

À titre d'exemple, cette technique a permis de mettre en évidence, sur une série de huit patients ayant une uvéite à VZV, une corrélation entre charge virale et distorsion pupillaire/atrophie irienne [100].

PCR nichée (*nested*-PCR)

Elle comporte deux PCR successives. Après une première amplification à l'aide d'un couple d'amorces, une seconde PCR est réalisée avec un second couple d'amorce dont la séquence est située (« nichée ») à l'intérieur des produits générés lors de la première amplification. Cette technique possède une meilleure sensibilité mais également un risque accru de contamination.

PCR *multiplex*

Plusieurs couples d'amorces sont utilisées en même temps dans la même réaction d'amplification. Utile pour le dépistage, elle est moins sensible qu'une PCR classique. Les amorces peuvent être celles de virus voisins ou non. Pour les virus du groupe Herpès, il existe des kits commerciaux (Argene Biosoft, France) détectant les huit virus du groupe (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8).

Les performances et intérêts respectifs de la PCR *multiplex* et de la PCR en temps réel quantitative ont été comparés par Sugita sur une série de cent onze prélèvements oculaires (soixante-huit humeurs aqueuses, quarante-trois vitrés) [147]. La PCR *multiplex* est utile pour le dépistage, tandis que la PCR en temps réel est utile pour confirmer l'implication réelle du virus identifié dans l'épisode inflammatoire, une charge virale élevée étant un argument fort pour la responsabilité du virus identifié.

PCR consensus

Elle utilise des amorces ayant des séquences communes à plusieurs virus de la même famille (par exemple, la trousse Herpesvirus d'Argene, qui détecte tous les virus de la famille).

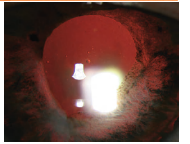
RT-PCR (*reverse transcriptase*-PCR)

À ne pas confondre avec *real time* PCR (PCR en temps réel), la transcriptase réverse est une étape de transformation des ARNm en ADN complémentaire (ADNc) avant une PCR classique d'amplification. Elle permet la détection de virus à ARN et n'est donc pas utilisée pour la détection des virus du groupe Herpès (qui sont des virus à ADN). La RT-PCR est en revanche utilisée en recherche pour détecter les transcrits associés à la latence (LAT) qui témoignent de la présence de virions quiescents (latents).

Notions complémentaires

Coût

Au moment de la rédaction de ce document, le coût d'une PCR varie de à 2 à 20 € TTC (coût des réactifs uniquement). Dans la cotation actuelle, la recherche d'un virus est cotée BHN 300 (tarif du B et du BHN : 0,27 €). Elle n'est pas rem-



boursée par la sécurité sociale (seuls les actes en B le sont). Néanmoins, réalisée en milieu hospitalier, elle n'est pas facturée directement au patient mais est imputée au service la réalisant (ou au pôle).

Kits industriels *versus* PCR « maison »

Il existe des kits commerciaux validés CE pour les virus du groupe Herpès. Ils ont l'avantage de fournir des standards internes, des témoins et un mélange PCR prêt à l'emploi. Leur utilisation n'est cependant pas — encore — obligatoire. La plupart des laboratoires utilisent des techniques « maison » car les kits commerciaux restent chers.

À la différence des PCR VIH et VHC, très standardisées, les techniques de PCR pour les virus du groupe Herpès ne sont pas harmonisées entre les laboratoires et peuvent donc présenter des sensibilités différentes.

Questions en suspens

La notion de valeur prédictive positive (VPP) est primordiale. Il s'agit de la probabilité que la pathologie observée soit due au virus mis en évidence en cas de positivité. Il ne s'agit pas d'une caractéristique intrinsèque du test. Elle devrait être déterminée pour chaque situation clinique. Il n'existe pas de donnée en ce qui concerne la PCR et les segmentites antérieures à virus du groupe Herpès. Ceci est particulièrement important pour cette famille de virus dont une grande partie des infections est asymptomatique et dont la prévalence dans la population est élevée.

La cinétique de la disparition de l'ADN de HSV dans l'humeur aqueuse avec et sans traitement antiviral est assez mal connue. Il existe des arguments indirects par comparaison avec le liquide cérébrospinal. Rappelons que la PCR est le « *gold standard* » depuis des années pour le diagnostic des méningites et encéphalites présumées herpétiques. La PCR pourrait rester positive cinq à dix jours après le début du traitement antiherpétique. Kakimaru a montré que le nombre de copies virales d'HSV diminuait très progressivement, même lorsque la réponse clinique au traitement antiviral était bonne. La difficulté pour le virus à être évacué de l'espace clos de la chambre antérieure a été évoquée [182].

Pour le CMV, Kawaguchi a trouvé, sur un cas d'uvéite granulomateuse récidivante et hypertone, que la charge virale diminuait de manière parallèle au flare de chambre antérieure, devenant indétectable au bout d'un mois de traitement par valganciclovir [145].

Au total, même si les données sont parcellaires, si l'on décide de faire une PCR, il faut la faire précocement. Il n'y a probablement pas d'intérêt à faire une PCR sur humeur aqueuse pour un glaucome secondaire qu'on suspecte lié à un virus du groupe Herpès sans poussée inflammatoire récente (plusieurs mois).

Perspectives

La biologie moléculaire apporte, dans d'autres syndromes infectieux non ophtalmologiques, des possibilités diagnostiques fascinantes alliant rapidité, sensibilité, détection et même quantification d'une large gamme d'agents pathogènes possiblement impliqués.

La PCR *multiplex* citée plus haut est une de ces approches. Elle existe déjà pour les virus du groupe Herpès, susceptible alors de détecter sur un seul prélèvement les acides nucléiques de huit virus (HHV-1 à HHV-8).

Il existe déjà, pour d'autres groupes de virus (entérovirus) des automates de PCR (*XpertEV*, Cepheid, Sunnyvale, CA) capables en quelques heures, avec une valeur prédictive positive[12] et une valeur prédictive négative[13] de 96 % et de 97 % respectivement, de détecter les ARN viraux d'entérovirus à partir d'un échantillon de 140 µl de liquide cérébrospinal. Le développement de tels kits pourrait être utile pour le diagnostic des méningites et encéphalites herpétiques. Cette technique pourrait permettre un diagnostic en urgence pour les nécroses rétiniennes aiguës mais aussi pour certaines des segmentites antérieures graves ou multirécidivantes, même si la notion d'urgence n'est certainement pas la même.

D'autres nouvelles méthodes diagnostiques de biologie moléculaire seront disponibles bientôt en routine hospitalière. Des biopuces comprenant des amorces spécifiques de nombreux virus existent déjà et permettent un diagnostic qualitatif (plus ou moins) à partir de microéchantillons. Il paraît possible d'aller jusqu'à la détermination des sous-types viraux avec des biopuces de type Affymetrix qui peuvent contenir dix mille sondes moléculaires par puce. Ce premier dépistage pourra être couplé, en seconde intention, à une méthode quantitative (de type PCR en temps réel), elle-même réalisable à partir de quantités de plus en plus faibles de matériel biologique, permettant de déterminer la charge virale dans le prélèvement et renforcer ou infirmer la présomption clinique. Notre discipline peut typiquement largement bénéficier de ces microtechniques puisque, par définition, nos prélèvements sont toujours extrêmement limités en quantité.

Enfin, se développent des techniques de PCR suivies d'une spectrométrie de masse qui permettent d'aller encore plus loin dans l'identification des agents pathogènes.

Le séquençage à haut débit de tout matériel génétique présent dans un échantillon sort également du domaine de la science-fiction et permettra peut-être à l'avenir d'identifier n'importe quel organisme présent dans un échantillon et *potentiellement* responsable d'un syndrome donné [185].

Conclusion

Il existe depuis plusieurs années un apport indéniable de la PCR pour le diagnostic étiologique des segmentites antérieures à virus du groupe Herpès. Cependant, il n'existe pas de consensus et le nombre de publications traitant exclusivement des segmentites antérieures est faible. Il est cependant possible de s'appuyer sur les publications beaucoup plus nombreuses portant sur les uvéites postérieures ou les panuvéites. Si la combinaison de la PCR et du rapport de Goldmann-Witmer semble le meilleur compromis pour le diagnostic des panuvéites difficiles (niveau de preuve modéré) [107], aucune étude ne permet de conclure avec le même niveau de preuve pour les segmentites antérieures.

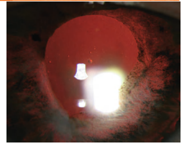
Retenons que *le recours à l'analyse de l'humeur aqueuse reste l'exception dans ces segmentites présumées virales*. Elles sont à réserver aux cas graves d'emblée sans orientation évidente et sans réponse rapide au traitement d'épreuve, et aux atteintes récidivantes n'ayant jamais fait la preuve de leur étiologie menaçant le pronostic fonctionnel, essentiellement par glaucome chronique secondaire.

12. Valeur prédictive positive = $\dfrac{\textit{Vrais positifs}}{\textit{Vrais positifs} + \textit{Faux positifs}}$

13. Valeur prédictive négative = $\dfrac{\textit{Vrais négatifs}}{\textit{Vrais négatifs} + \textit{Faux négatifs}}$

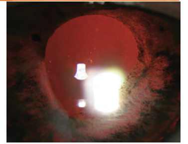
Bibliographie

[1] Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y *et al*. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol* 1994, *18* : 293-298.
[2] Guex-Crosier Y. Épidémiologie des uvéites. *Rev Prat* 1999, *49* : 1989-1994.
[3] Gabison EE, Alfonsi N, Doan S *et al*. Archipelago keratitis: a clinical variant of recurrent herpetic keratitis? *Ophthalmology* 2007, *114* : 2000-2005.
[4] Bonfioli AA, Curi AL, Orefice F. Fuchs' heterochromic cyclitis. *Semin Ophthalmol* 2005, *20* : 143-146.
[5] Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R *et al*. Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 796-798.
[6] Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T *et al*. Identification of human herpesvirus 6 in a patient with severe unilateral panuveitis. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 1426-1427.
[7] Umene K, Sakaoka H. Evolution of herpes simplex virus type 1 under herpesviral evolutionary processes. *Arch Virol* 1999, *144* : 637-656.
[8] Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001, *20* : 1-13.
[9] Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006, *25* : 355-380.
[10] Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED *et al*. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 241-247.
[11] Kaye SB, Shimeld C, Grinfeld E *et al*. Non-traumatic acquisition of herpes simplex virus infection through the eye. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 412-418.
[12] Sundmacher R. *Color Atlas of herpetic eye disease. A practical guide to clinical management.* Springer, 2009.
[13] Tullo AB, Shimeld C, Easty DL *et al*. Distribution of latent herpes simplex virus in human trigeminal ganglion. *Lancet* 1983, *1* : 353.
[14] Tullo AB, Shimeld C, Blyth WA *et al*. Spread of virus and distribution of latent infection following ocular herpes simplex in the non-immune and immune mouse. *J Gen Virol* 1982, *63* (Pt 1) : 95-101.
[15] Labetoulle M, Kucera P, Ugolini G *et al*. Neuronal propagation of HSV1 from the oral mucosa to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 2600-2606.
[16] Labetoulle M, Maillet S, Efstathiou S *et al*. HSV1 latency sites after inoculation in the lip: assessment of their localization and connections to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : 217-225.
[17] Tullo AB, Easty DL, Hill TJ *et al*. Ocular herpes simplex and the establishment of latent infection. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982, *102* : 15-18.
[18] Block TM, Hill JM. The latency associated transcripts (LAT) of herpes simplex virus: still no end in sight. *J Neurovirol* 1997, *3* : 313-321.
[19] Umbach JL, Kramer MF, Jurak I *et al*. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. *Nature* 2008, *454* : 780-783.
[20] Maillet S, Naas T, Crepin S *et al*. Herpes simplex virus type 1 latently infected neurons differentially express latency-associated and ICP0 transcripts. *J Virol* 2006, *80* : 9310-9321.
[21] Giordani NV, Neumann DM, Kwiatkowski DL *et al*. During herpes simplex virus type 1 infection of rabbits, the ability to express the latency-associated transcript increases latent-phase transcription of lytic genes. *J Virol* 2008, *82* : 6056-6060.
[22] Mott KR, Bresee CJ, Allen SJ *et al*. Level of herpes simplex virus type 1 latency correlates with severity of corneal scarring and exhaustion of CD8+ T cells in trigeminal ganglia of latently infected mice. *J Virol* 2009, *83* : 2246-2254.
[23] Tullo AB, Easty DL, Shimeld C *et al*. Isolation of herpes simplex virus from corneal discs of patients with chronic stromal keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985, *104* : 159-165.
[24] Pavan-Langston D, Rong BL, Dunkel EC. Extraneuronal herpetic latency: animal and human corneal studies. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989, *192* : 135-141.
[25] Cook SD, Hill JH. Herpes simplex virus: molecular biology and the possibility of corneal latency. *Surv Ophthalmol* 1991, *36* : 140-148.
[26] Kaye SB, Lynas C, Patterson A *et al*. Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 195-200.
[27] Kaye SB, Baker K, Bonshek R *et al.* Human herpesviruses in the cornea. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 563-571.
[28] Ho DY, Mocarski ES. Herpes simplex virus latent RNA (LAT) is not required for latent infection in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, *86* : 7596-7600.
[29] Sabbaga EM, Pavan-Langston D, Bean KM *et al*. Detection of HSV nucleic acid sequences in the cornea during acute and latent ocular disease. *Exp Eye Res* 1988, *47* : 545-553.
[30] Zheng X, Loutsch JM, Shimomura Y *et al*. Reactivation of herpes virus after lamellar keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 257-261.
[31] Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW *et al*. Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue. *J Neurol Sci* 1993, *116* : 6-11.
[32] Pepose JS, Keadle TL, Morrison LA. Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 547-557.
[33] Kaufman HE. Does everyone have herpes? *Cornea* 2004, *23* : 111-112.
[34] Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ *et al*. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 1155-1159.
[35] Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998, *339* : 300-306.
[36] Inoda S, Wakakura M, Hirata J *et al*. Stromal keratitis and anterior uveitis due to herpes simplex virus-2 in a young child. *Jpn J Ophthalmol* 2001, *45* : 618-621.
[37] Chiquet C, Bodaghi B, Mougin C *et al*. Acute retinal necrosis diagnosed in a child with chronic panuveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 1206-1208.
[38] Labetoulle M, Auquier P, Conrad H *et al*. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 2005, *112* : 888-895.
[39] Rodriguez A, Power WJ, Neves RA *et al*. Recurrence rate of herpetic uveitis in patients on long-term oral acyclovir. *Doc Ophthalmol* 1995, *90* : 331-340.
[40] Remeijer L, Maertzdorf J, Buitenwerf J *et al*. Corneal herpes simplex virus type 1 superinfection in patients with recrudescent herpetic keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 358-363.
[41] Ameye C, Maudgal PC, Missotten L. Primary ocular HSV infections in adults. *In* : Maudgal PC, Missotten L (eds). *Herpetic Eye Diseases.* DW Junk, Dordrecht, the Netherlands, 1985 : 133-138.
[42] Pavan-Langston D. Viral disease of the cornea and external eye. *In* : Albert DA, Jakobiec FA (eds). *Principles and practice of ophthalmology*. WB Saunders, Philadelphia, 1994 : 117-161.
[43] Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea* 1999, *18* : 127-143.
[44] Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Bilateral herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol* 1981, *65* : 385-387.
[45] Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 493-496.
[46] Baltatzis S, Romero-Rangel T, Foster CS. Sectorial keratitis and uveitis: differential diagnosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003, *241* : 2-7.
[47] Siverio Junior CD, Imai Y, Cunningham ET Jr. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002, *42* : 43-48.
[48] Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A *et al*. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis: a distinct clinical entity among herpetic eye diseases. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1164-1170.

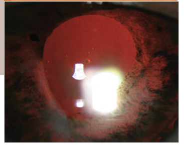


[49] Miserocchi E, Waheed NK, Dios E *et al*. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology* 2002, *109* : 1532-1537.
[50] Amano S, Oshika T, Kaji Y *et al*. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 721-722.
[51] Cunningham ET Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 2129-2130.
[52] Barequet IS, Wasserzug Y. Herpes simplex keratitis after cataract surgery. *Cornea* 2007, *26* : 615-617.
[53] Patel NN, Teng CC, Sperber LT *et al*. New-onset herpes simplex virus keratitis after cataract surgery. *Cornea* 2009, *28* : 108-110.
[54] Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA *et al*. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol.* 2003, *121* : 1702-1704.
[55] Colin J, Prisant O, Cochener B *et al*. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2000, *107* : 1507-1511.
[56] Rahman I, Carley F, Hillarby C *et al*. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye* 2009, *23* : 1288-1294.
[57] Garweg J, Bohnke M. Slow viral replication of HSV-1 is responsible for early recurrence of herpetic keratitis after corneal grafting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996, *234* Suppl *1* : S133-138.
[58] Rezende RA, Bisol T, Hammersmith K *et al*. Epithelial herpetic simplex keratitis recurrence and graft survival after corneal transplantation in patients with and without atopy. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 623-628.
[59] Sterk CC, Jager MJ, Swart-vd Berg M. Recurrent herpetic keratitis in penetrating keratoplasty. *Doc Ophthalmol* 1995, *90* : 29-33.
[60] Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM *et al*. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 415-419.
[61] Richter A, Slowik C, Somodi S *et al*. Corneal reinnervation following penetrating keratoplasty – Correlation of esthesiometry and confocal microscopy. *Ger J Ophthalmol* 1996, *5* : 513-517.
[62] Patel SV, Erie JC, McLaren JW *et al*. Keratocyte and subbasal nerve density after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007, *105* : 180-189.
[63] Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ *et al*. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1997, *104* : 648-652.
[64] Remeijer L, Maertzdorf J, Doornenbal P *et al*. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet* 2001, *357* : 442.
[65] Tullo A. Pathogenesis and management of herpes simplex virus keratitis. *Eye* 2003, *17* : 919-922.
[66] Thuret G, Acquart S, Gain P *et al*. Ultrastructural demonstration of replicative herpes simplex virus type 1 transmission through corneal graft. *Transplantation* 2004, *77* : 325-326.
[67] Borderie VM, Meritet J-F, Chaumeil Ch *et al*. Culture-proven herpetic keratitis after penetrating keratoplasty in patients with no previous history of herpes disease. *Cornea* 2004, *23* : 118-124.
[68] Cleator GM, Klapper PE, Dennett C *et al*. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex virus DNA in donor corneas. *Cornea* 1994, *13* : 294-304.
[69] Sengler U, Reinhard T, Adams O *et al*. Herpes simplex virus infection in the media of donor corneas during organ culture: frequency and consequences. *Eye* 2001, *15* : 644-647.
[70] Morris DJ, Cleator GM, Klapper PE *et al*. Detection of herpes simplex virus DNA in donor cornea culture medium by polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 654-657.
[71] Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008, *115* : S3-12.
[72] Levin MJ, Leventhal S, Masters HA. Factors influencing quantitative isolation of varicella-zoster virus. *J Clin Microbiol* 1984, *19* : 880-883.
[73] Sadzot-Delvaux C, Di Valentin E, Bontems S. Le virus de la varicelle et du zona : un alphaherpesvirus pas vraiment comme les autres… *Virologie* 2006, *10* : 219-232.
[74] Gilden DH, Devlin M, Wellish M *et al*. Persistence of varicella-zoster virus DNA in blood mononuclear cells of patients with varicella or zoster. *Virus Genes* 1989, *2* : 299-305.
[75] Marsh RJ, Cooper M. Ophthalmic herpes zoster. *Eye* 1993, *7* : 350-370.
[76] Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K *et al*. Rapid contamination of the environments with varicella-zoster virus DNA from a patient with herpes zoster. *J Med Virol* 2001, *63* : 64-66.
[77] Mahalingam R, Wellish M, Wolf W *et al*. Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* 1990, *323* : 627-631.
[78] Hood C, Cunningham AL, Slobedman B *et al*. Varicella-zoster virus ORF63 inhibits apoptosis of primary human neurons. *J Virol* 2006, *80* : 1025-1031.
[79] Meier JL, Holman RP, Croen KD *et al*. Varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia. *Virology* 1993, *193* : 193-200.
[80] Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol* 2003, *16* : 243-258.
[81] Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ *et al*. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008, *26* : 675-697, viii.
[82] Mietz H, Eis-Hubinger AM, Sundmacher R *et al*. Detection of varicella-zoster virus DNA in keratectomy specimens by use of the polymerase chain reaction. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 590-594.
[83] Wenkel H, Rummelt V, Fleckenstein B *et al*. Detection of varicella zoster virus DNA and viral antigen in human eyes after herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1323-1330.
[84] Van Gelderen BE, Van der Lelij A, Treffers WF *et al*. Detection of herpes simplex virus type 1, 2 and varicella zoster virus DNA in recipient corneal buttons. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 1238-1243.
[85] Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005, *352* : 2266-2267.
[86] Marsh RJ. Ophthalmic zoster. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 244-245.
[87] Nakashizuka H, Yamazaki Y, Tokumaru M *et al*. Varicella-zoster viral antigen identified in iridocyclitis patient. *Jpn J Ophthalmol* 2002, *46* : 70-73.
[88] Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F *et al*. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006, *25* : 41-44.
[89] Marsh RJ. Herpes zoster ophthalmicus. *J R Soc Med* 1997, *90* : 670-674.
[90] Pavan-Langston D. Herpes simplex and herpes zoster keratouveitis: diagnosis and management. *Bull N Y Acad Med* 1977, *53* : 731-748.
[91] Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT *et al*. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982, *61* : 310-316.
[92] Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983, *101* : 42-45.
[93] Tamura T, Yoshida M, Tezuka T. Detection of varicella-zoster virus DNA in conjunctivas of patients with herpes zoster. *Ophthalmologica* 1994, *208* : 41-43.
[94] Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002, *360* : 678-682.
[95] Matoba A. Ocular viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1984, *3* : 358-368.
[96] Fernandez de Castro LE, Sarraf OA, Hawthorne KM *et al*. Ocular manifestations after primary varicella infection. *Cornea* 2006, *25* : 866-867.
[97] Esmaeli-Gutstein B, Winkelman JZ. Uveitis associated with varicella virus vaccine. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 733-734.
[98] Naseri A, Good WV, Cunningham ET Jr. Herpes zoster virus sclerokeratitis and anterior uveitis in a child following varicella vaccination. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 415-417.
[99] Lin P, Yoon MK, Chiu CS. Herpes zoster keratouveitis and inflammatory ocular hypertension 8 years after varicella vaccination. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, *17* : 33-35.

[100] Kido S, Sugita S, Horie S *et al*. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 505-508.
[101] Siverio Junior CD, Imai Y, Cunningham ET Jr. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002, *42* : 43-48.
[102] Marsh RJ, Easty DL, Jones BR. Iritis and iris atrophy in Herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 1974, *78* : 255-261.
[103] Nakamura M, Tanabe M, Yamada Y *et al*. Zoster sine herpete with bilateral ocular involvement. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 809-810.
[104] Reijo A, Antti V, Jukka M. Endothelial cell loss in herpes zoster keratouveitis. *Br J Ophthalmol* 1983, *67* : 751-754.
[105] Sandor EV, Millman A, Croxson TS *et al*. Herpes zoster ophthalmicus in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Ophthalmol* 1986, *101* : 153-155.
[106] Richards JC, Maartens G, Davidse AJ. Course and complications of varicella zoster ophthalmicus in a high HIV seroprevalence population (Cape Town, South Africa). *Eye* 2009, *23* : 376-381.
[107] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM *et al*. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 313-318.
[108] Kaufman SC. Anterior segment complications of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2008, *115* : S24-32.
[109] Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2004, *15* : 531-536.
[110] Cobo LM, Foulks GN, Liesegang T *et al*. Oral acyclovir in the treatment of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1986, *93* : 763-770.
[111] Harding SP, Porter SM. Oral acyclovir in herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1991, *10* Suppl : 177-182.
[112] Borruat F-X, Büchi ER, Piguet B *et al*. [Prevention of ocular complications of herpes zoster ophthalmicus by adequate treatment with acyclovir.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991, *198* : 358-360.
[113] Hoang-Xuan T, Büchi ER, Herbort CP *et al*. Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1992, *99* : 1062-1070.
[114] Li Q, Chen N, Yang J *et al*. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD006866.
[115] Pavan-Langston D. Herpes zoster antivirals and pain management. *Ophthalmology* 2008, *115* : S13-20.
[116] Htwe TH, Bergman S, Koirala J. Famciclovir substitution for patients with acyclovir-associated renal toxicity. *J Infect* 2008, *57* : 266-268.
[117] Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008, *53* Suppl. 1 : S93-105.
[118] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008, *57* : 1-30.
[119] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle, 2007. http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcsp045a20070705_Varicelle.pdf.
[120] Yih WK, Brooks DR, Lett SM *et al*. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005, *5* : 68.
[121] Gelb LD. Preventing herpes zoster through vaccination. *Ophthalmology* 2008, *115* : S35-38.
[122] Husain S, Pietrangeli CE, Zeevi A. Delayed onset CMV disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol* 2009, *21* : 1-9.
[123] Holland EJ, Bennett SR, Brannian R *et al*. The risk of cytomegalovirus transmission by penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1988, *105* : 357-360.
[124] Eastlund T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant* 1995, *4* : 455-477.
[125] Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989, *110* : 1001-1016.
[126] Pepose JS. The risk of cytomegalovirus transmission by penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 238-240.
[127] Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc* 2003, *95* : 213-218.
[128] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007, *17* : 253-276.
[129] Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC *et al*. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 2007, *7* : 71.
[130] Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007, *17* : 355-363.
[131] Sinclair J. Human cytomegalovirus: Latency and reactivation in the myeloid lineage. *J Clin Virol* 2008, *41* : 180-185.
[132] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC *et al*. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 2008, *5* : 47.
[133] Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA *et al*. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 466-476.
[134] Pertel P, Hirschtick R, Phair J *et al*. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, *5* : 1069-1074.
[135] Chumbley LC, Robertson DM, Smith TF *et al*. Adult cytomegalovirus inclusion retino-uveitis. *Am J Ophthalmol* 1975, *80* : 807-816.
[136] Kawakami M, Nakata J, Ohguro N *et al*. A case of immune recovery vitritis induced by donor leukocyte infusion for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Eur J Haematol* 2005, *75* : 352-354.
[137] Egli A, Bergamin O, Mullhaupt B *et al*. Cytomegalovirus-associated chorioretinitis after liver transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2008, *10* : 27-43.
[138] Chang M, Van der Horst CM, Olney MS *et al*. Clinicopathologic correlation of ocular and neurologic findings in AIDS: case report. *Ann Ophthalmol* 1986, *18* : 105-106, 110-101.
[139] Daicker B. Cytomegalovirus panuveitis with infection of corneo-trabecular endothelium in AIDS. *Ophthalmologica* 1988, *197* : 169-175.
[140] Cheng L, Rao NA, Keefe KS *et al*. Cytomegalovirus iritis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998, *29* : 930-932.
[141] Inoue T, Hayashi K, Omoto T *et al*. Corneal infiltration and CMV retinitis in a patient with AIDS. *Cornea* 1998, *17* : 441-442.
[142] Garweg J, Fenner T, Schmitz H *et al*. Detection of HCMV-DNA in aqueous humor for diagnostic confirmation of viral retinitis. *Fortschr Ophthalmol* 1991, *88* : 735-739.
[143] Walter KA, Coulter VL, Palay DA *et al*. Corneal endothelial deposits in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 391-396.
[144] Chakravarti A, Kashyap B, Matlani M. Cytomegalovirus infection: an Indian perspective. *Indian J Med Microbiol* 2009, *27* : 3-11.
[145] Kawaguchi T, Sugita S, Shimizu N *et al*. Kinetics of aqueous flare, intraocular pressure and virus-DNA copies in a patient with cytomegalovirus iridocyclitis without retinitis. *Int Ophthalmol* 2007, *27* : 383-386.
[146] Chee SP, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 883-889 e881.
[147] Sugita S, Shimizu N, Watanabe K *et al*. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 928-932.
[148] Mietz H, Aisenbrey S, Ulrich Bartz-Schmidt K *et al*. Ganciclovir for the treatment of anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000, *238* : 905-909.
[149] Van Boxtel LA, Van der Lelij A, Van der Meer J *et al*. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1358-1362.



[150] De Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N *et al*. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 852-855.
[151] Van Gelder RN. Idiopathic no more: clues to the pathogenesis of Fuchs heterochromic iridocyclitis and glaucomatocyclitic crisis. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 769-771.
[152] Hart WM Jr., Reed CA, Freedman HL *et al*. Cytomegalovirus in juvenile iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 329-331.
[153] Sundmacher R, Neumann-Haefelin D. [Herpes simplex virus isolations from aqueous of patients suffering from local iritis, endothelitis, and prolonged disciform keratitis with glaucoma.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979, *175* : 488-501.
[154] Bloch-Michel E, Dussaix E, Cerqueti P *et al*. Possible role of cytomegalovirus infection in the etiology of the Posner-Schlossmann syndrome. *Int Ophthalmol* 1987, *11* : 95-96.
[155] Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P *et al*. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology* 2002, *109* : 879-882.
[156] Teoh SB, Thean L, Koay E. Cytomegalovirus in aetiology of Posner-Schlossman syndrome: evidence from quantitative polymerase chain reaction. *Eye* 2005, *19* : 1338-1340.
[157] Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S *et al*. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 564-565.
[158] Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J *et al*. A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 399-401.
[159] Chee SP, Bacsal K, Jap A *et al*. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* 2007, *114* : 798-803.
[160] Koizumi N, Suzuki T, Uno T *et al*. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 292-297 e293.
[161] Chee SP, Bacsal K, Jap A *et al*. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 834-840.
[162] Sutcliffe E, Baum J. Acute idiopathic corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 1984, *91* : 1161-1165.
[163] Wehrly SR, Manning FJ, Proia AD *et al*. Cytomegalovirus keratitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995, *14* : 628-633.
[164] Suzuki T, Hara Y, Uno T *et al*. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007, *26* : 370-372.
[165] Anshu A, Chee SP, Mehta JS *et al*. Cytomegalovirus endotheliitis in Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2009, *116* : 624-630.
[166] Bodaghi B, LeHoang P. Testing ocular fluids in uveitis. *Ophthalmol Clin North Am* 2002, *15* : 271-279.
[167] Van der Lelij A, Rothova A. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis: a safe procedure? *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 976-979.
[168] Bodaghi B. Nouveaux concepts étiologiques dans l'uvéite. *J Fr Ophtalmol* 2005, *28* : 547-555.
[169] Kangro HO, Osman HK, Lau YL *et al*. Seroprevalence of antibodies to human herpesviruses in England and Hong Kong. J Med Virol 1994, *43* : 91-96.
[170] Andersson-Ellström A, Svennerholm B, Forssman L. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in teenage girls. *Scand J Infect Dis* 1995, *27* : 315-318.
[171] Morris MC, Edmunds WJ, Hesketh LM *et al*. Sero-epidemiological patterns of Epstein-Barr and herpes simplex (HSV-1 and HSV-2) viruses in England and Wales. *J Med Virol* 2002, *67* : 522-527.
[172] Usui M, Sakai J. Three cases of EB virus-associated uveitis. *Int Ophthalmol* 1990, *14* : 371-376.
[173] Wong KW, D'Amico DJ, Hedges TR 3rd *et al*. Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. *Arch Ophthalmol* 1987, *105* : 788-792.
[174] Reinhard T, Adams O, Sundmacher R. Detection of the Epstein-Barr virus genome in the anterior chamber of a patient with chronic keratouveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, *81* : 671-673.
[175] Ongkosuwito JV, Van der Lelij A, Bruinenberg M *et al*. Increased presence of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 245-251.
[176] Touge C, Agawa H, Sairenji T *et al*. High incidence of elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in patients with uveitis. *Arch Virol* 2006, *151* : 895-903.
[177] Chodosh J, Gan YJ, Sixbey JW. Detection of Epstein-Barr virus genome in ocular tissues. *Ophthalmology* 1996, *103* : 687-690.
[178] Straus SE, Cohen JI, Tosato G *et al*. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993, *118* : 45-58.
[179] Bernasconi OR, Herbort CP. [Ocular involvement by Epstein-Barr virus: a difficult diagnosis.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994, *204* : 340-343.
[180] Balfour HH Jr., Hokanson KM, Schacherer RM *et al*. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2007, *39* : 16-21.
[181] Fenner TE, Garweg J, Hufert FT *et al*. Diagnosis of human cytomegalovirus-induced retinitis in human immunodeficiency virus type 1-infected subjects by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991, *29* : 2621-2622.
[182] Kakimaru-Hasegawa A, Kuo CH, Komatsu N *et al*. Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 2008, *52* : 24-31.
[183] Kessler HH, Pierer K, Weber B *et al*. Detection of herpes simplex virus DNA from cerebrospinal fluid by PCR and a rapid, nonradioactive hybridization technique. *J Clin Microbiol* 1994, *32* : 1881-1886.
[184] Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T, Heinz FX *et al*. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chicken pox or herpes zoster. *J Clin Microbiol* 1991, *29* : 1513-1516.
[185] Weng L, Rubin EM, Bristow J. Application of sequence-based methods in human microbial ecology. *Genome Res* 2006, *16* : 316-322.



CHAPITRE 21

Rétinopathies herpétiques nécrosantes

D. A. GOLDSTEIN, D. PYATETSKY[1]

La nécrose rétinienne aiguë (*Acute Retinal Necrosis*, ARN) et le syndrome de nécrose rétinienne externe progressive (*Progressive Outer Retinal Necrosis*, PORN) englobent tout un spectre de rétinopathies virales à évolution rapide et de pronostic sévère. Le tableau clinique des infections par virus herpétiques dépend du statut immunitaire du patient. Les rétinites nécrosantes herpétiques se manifestent essentiellement sous la forme d'ARN chez les patients immunocompétents. Cette entité clinique doit être distinguée du PORN, rétinite herpétique nécrosante qui se développe exclusivement chez des patients immunodéprimés. La rétinite à CMV est également un type de rétinopathie herpétique nécrosante mais, à moins de présenter le tableau clinique de l'ARN ou du PORN, elle est traditionnellement considérée comme une pathologie distincte, traitée dans le chapitre 25.

Généralités

Les *herpes simplex virus* de type 1 et de type 2 (HSV-1, HSV-2) sont les agents responsables de l'herpès oral et de l'herpès génital. Suite à une primo-infection, le virus reste latent ; la réactivation de l'infection latente se manifeste par une éruption de type vésiculaire sur les lèvres ou les organes génitaux.

L'infection primaire par le virus de la varicelle et du zona (VZV, *Varicella-Zoster Virus*) déclenche la varicelle, éruption de type vésiculaire qui peut concerner toute la surface du corps et disparaît sans traitement particulier. Le virus établit sa latence dans les ganglions des racines dorsales. Des années plus tard, si l'immunité à médiation cellulaire diminue suite à une maladie ou au vieillissement, le virus peut se trouver réactivé. La réactivation du VZV est le zona, qui se manifeste par une éruption douloureuse de type vésiculaire dans le dermatome innervé par le ganglion nerveux infecté. Une névralgie post-herpétique (douleur dans le dermatome concerné) peut persister pendant des années, une fois l'épisode de réactivation du VZV terminé. L'ophtalmologiste est habituellement confronté au VZV dans un contexte de réactivation du virus dans sa distribution à partir du nerf trijumeau (fig. 21-1).



Fig. 21-1 ***Zona de la première branche du trijumeau chez un patient infecté par le VIH.*** *Noter la lésion à l'extrémité du nez (signe de Hutchinson).*

L'infection par le CMV chez un patient immunocompétent est généralement asymptomatique, bien que des cas d'uvéites antérieures aiguës liées au CMV aient été récemment décrits chez des patients immunocompétents [1]. Le CMV est rarement responsable de l'ARN. Comme les autres virus herpétiques, le CMV établit une latence mais, contrairement au HSV et au VZV, il ne se réactive généralement pas de manière spontanée, à moins que le système immunitaire du patient ne soit déficient. Chez le sujet immunodéficient — à la suite, par exemple, d'une infection par le VIH ou d'un traitement immunosuppresseur —, le CMV peut provoquer une rétinite, une pneumopathie ou une gastro-entérite. Ces épisodes ne sont pas d'évolution spontanée favorable et sont associés à une forte morbidité.

1. Traduction de l'anglais : Ch. Favier et A. P. Brézin.

Nécrose rétinienne aiguë (ARN, *Acute Retinal Necrosis*)

EXAMEN CLINIQUE

La nécrose rétinienne aiguë (ARN) a été décrite pour la première fois en 1971 par Urayama *et al.* chez de jeunes adultes japonais par ailleurs en bonne santé [2]. L'ARN est provoqué par la réactivation d'une infection virale latente. Les patients atteints d'un ARN dû au HSV-1 et au VZV sont plutôt plus âgés que ceux porteurs du HSV-2 [3]. Globalement, le virus principalement responsable de l'ARN est le VZV, suivi du HSV-1, du HSV-2 et, rarement, du CMV.

L'ARN affecte tout autant les hommes que les femmes. Si les enfants et les sujets âgés peuvent présenter un ARN, celui-ci concerne majoritairement les jeunes adultes. L'affection peut survenir sans prodromes, des années après l'infection primaire, ainsi qu'à la suite d'une encéphalite herpétique [4, 5]. Les patients atteints se plaignent généralement de corps flottants, de photophobie et d'une baisse d'acuité visuelle unilatérale. La douleur peut être importante mais est souvent inexistante. En l'absence de traitement, l'atteinte controlatérale survient dans le mois qui suit chez un tiers des patients [6] ; une rétinite peut apparaître plusieurs dizaines d'années après l'atteinte du premier œil [7].

L'examen ophtalmologique met en évidence une inflammation des segments antérieur et postérieur. Dès les premiers stades du développement de la maladie, une uvéite antérieure granulomateuse ou non granulomateuse peut s'accompagner de précipités rétrodescemétiques. L'inflammation du vitré peut être de forte intensité. Les lésions rétiniennes provoquées par un ARN se présentent sous la forme de taches jaunâtres de rétinite nécrosante qui, généralement, apparaissent tout d'abord à la moyenne ou à l'extrême périphérie (fig. 21-2). Au fil du temps, ces taches deviennent de plus en plus étendues, de plus en plus nombreuses et finissent par fusionner (fig. 21-3) [8]. En l'absence de traitement antiviral, il se produit une nécrose de pleine épaisseur de la totalité de la périphérie de la rétine. Le pôle postérieur, quant à lui, est généralement épargné jusqu'à un stade avancé de la maladie. Les vascularites rétiniennes sont courantes et affectent typiquement les artérioles rétiniennes, bien qu'on puisse également observer des cas de périphlébites. Il arrive que des hémorragies rétiniennes soient observées dans des cas d'occlusion veineuse consécutive à une inflammation veineuse rétinienne. Un œdème papillaire ainsi qu'une atteinte rétrobulbaire du nerf optique ne sont pas rares aux premiers stades d'un ARN (fig. 21-4). La manifestation initiale de l'ARN peut être une sclérite diffuse [9] ; c'est pourquoi il est indispensable d'effectuer un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire chez tout patient atteint de sclérite.

En 1994, l'*American Uveitis Society* a proposé des critères diagnostiques standardisés pour l'ARN, fondés entièrement sur l'examen clinique et sur l'évolution de la maladie (tableau 21-I) [8].

En l'absence de traitement, l'inflammation s'éteint habituellement dans les deux à trois mois suivant le début des manifestations [10]. Il subsiste alors fréquemment une atrophie rétinienne périphérique sur 360°, accompagnée de multiples déchirures postérieures de la rétine, secondaires à la nécrose rétinienne. Ces déchirures rétiniennes, ainsi que la contraction de brides vitréennes secondaires qui peut être provoquée par une hyalite sévère, peuvent entraîner des décollements de rétine tractionnels et rhegmatogènes. Une atrophie optique survient fréquemment chez les patients qui ont présenté un œdème de la papille aux stades plus précoces de la maladie.

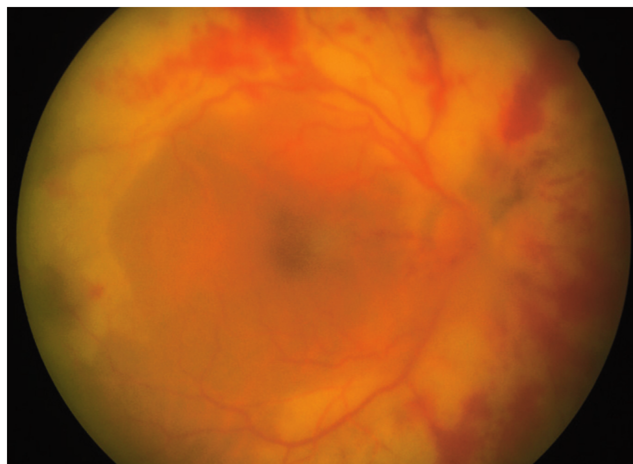


Fig. 21-3 ***Coalescence de multiples zones de rétinite virale en une nécrose rétinienne sur 360°.***

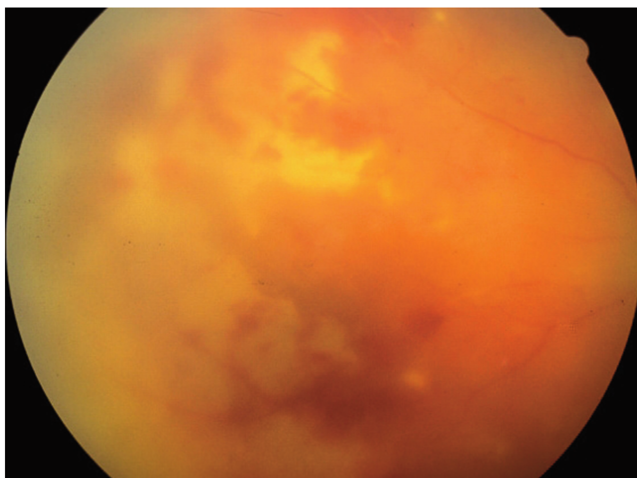


Fig. 21-2 ***Lésions d'ARN en périphérie rétinienne.*** *Noter les zones blanc jaunâtre de nécrose rétinienne et l'important haze vitréen secondaire à la hyalite.*

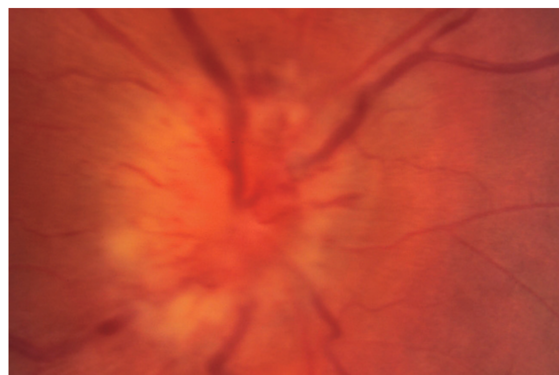
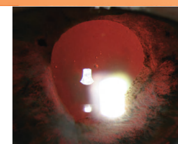


Fig. 21-4 ***Œdème papillaire associé à l'ARN.***



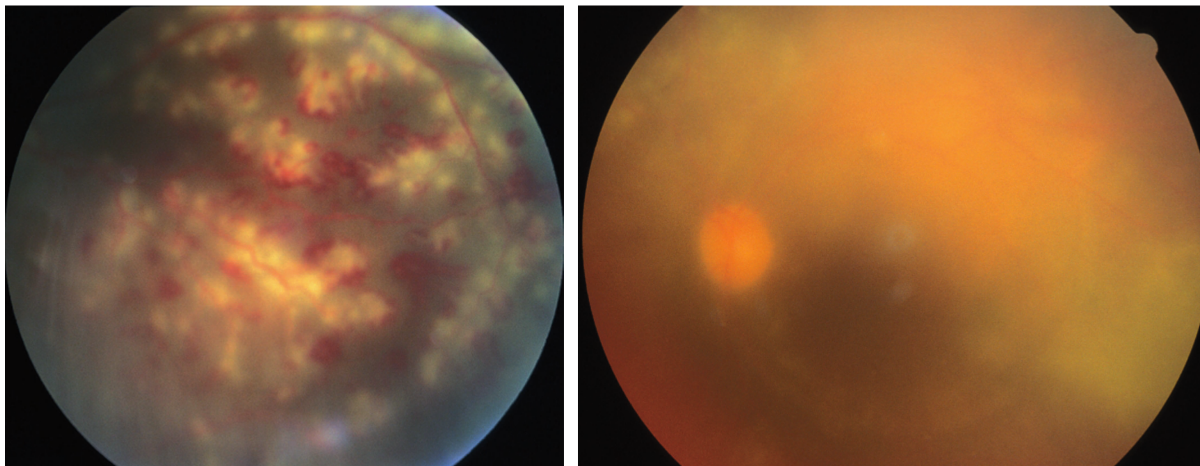


Fig. 21-5 ***Rétinite au cours d'une maladie de Behçet.*** *Les présentations cliniques de l'ARN et de la maladie de Behçet peuvent être très difficiles à distinguer.*

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'ARN comprend des entités infectieuses et non infectieuses. La plupart de ces maladies — à l'exception de la maladie de Behçet (fig. 21-5), de cas atypiques de toxoplasmose et des endophtalmies bactériennes — progressent bien plus lentement que l'ARN, mais devraient être prises en compte dans le diagnostic différentiel.

Plusieurs maladies infectieuses peuvent ressembler à l'ARN. Le risque d'endophtalmie endogène augmente lorsqu'il existe un antécédent de pose de cathéter par voie centrale, d'hospitalisation récente, de chirurgie abdominale lourde, de sepsis bactérien, d'antibiothérapie systémique, d'alimentation parentérale, de maladies à des stades terminaux, d'immunodéficience, de neutropénie prolongée et de transplantation d'organe. Les cas de toxoplasmose chez des patients immunocompromis, notamment au cours du sida, peuvent avoir des présentations atypiques, comportant de vastes lésions multiples unilatérales ou bilatérales, avec ou sans cicatrices choriorétiniennes, ce qui peut les rendre difficiles à distinguer de l'ARN [11] (fig. 21-6). Des infiltrats rétiniens avec hémorragies chez un patient immunocompromis atteint d'une inflammation vitréenne minime sont fortement en faveur d'une rétinite à CMV [12, 13] (fig. 21-7), tandis qu'une rétinite nécrosante évoluant rapidement à la périphérie et/ou au pôle postérieur en l'absence de hyalite et d'hémorragie fera plutôt évoquer un PORN ou un ARN, en particulier dans un contexte de déficit immunitaire marqué [14-16]. La syphilis, connue pour être la « grande simulatrice », peut avoir des caractéristiques communes avec l'ARN, mais son évolution est généralement moins rapide [17] (fig. 21-8). La plupart des spécialistes des uvéites prescrivent de manière systématique pour tous leurs patients atteints d'uvéite un test de dépistage de la syphilis (par exemple, FTA ou TPHA), car celle-ci peut affecter l'œil selon des présentations extrêmement diverses, susceptibles d'être guéries par un traitement antibiotique. Il est en particulier absolument indispensable de procéder au dépistage de la syphilis dans le contexte d'une infection par le VIH, compte tenu du risque élevé de co-contamination.

La rétinite liée à la maladie de Behçet peut être impossible à différencier de l'ARN (fig. 21-5) [18]. La maladie de Behçet touche essentiellement des patients originaires du Japon, du Moyen-Orient ou des régions méditerranéennes, mais elle se rencontre également chez des patients de toutes origines ethniques. Ces patients ont souvent des antécédents d'aphtes buccaux ou génitaux et de lésions cutanées.

Bien que peu fréquents, les lymphomes intraoculaires peuvent présenter un tableau clinique semblable à celui de l'ARN (fig. 21-9).

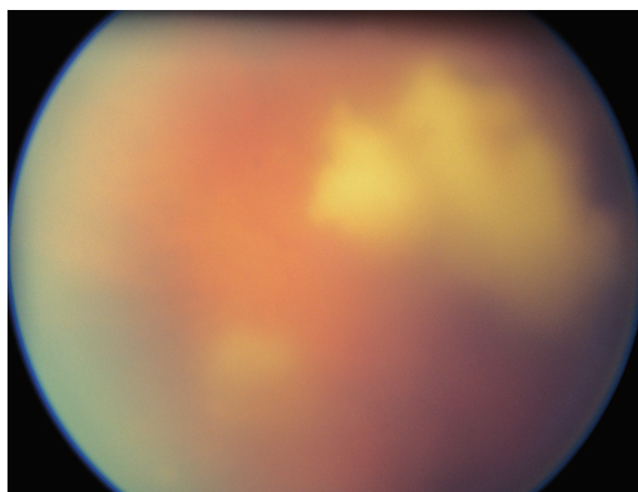


Fig. 21-6 ***Récidive de rétinochoroïdite toxoplasmique.*** *Des cicatrices choriorétiniennes inactives sont présentes dans d'autres zones de la rétine. Noter le haze vitréen secondaire à la hyalite.*

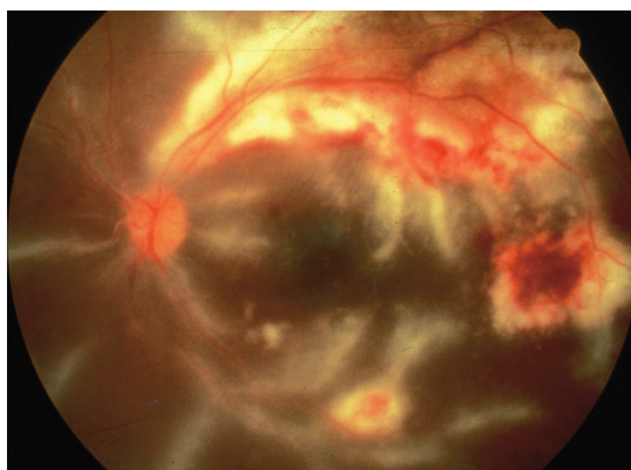


Fig. 21-7 ***Rétinite hémorragique associée à une infection rétinienne à CMV.*** *Noter l'angéite givrée et l'absence de hyalite.*

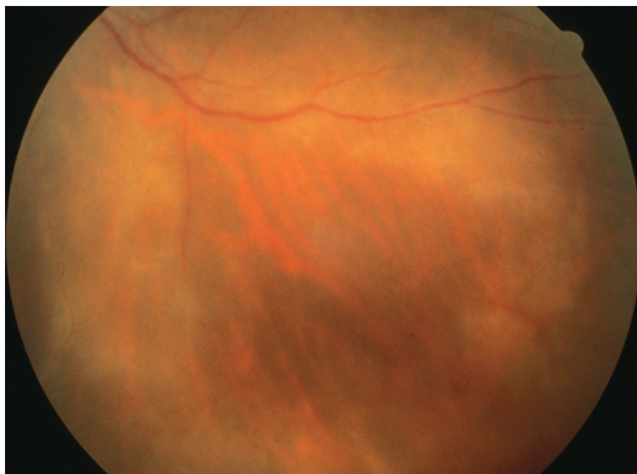


Fig. 21-8 ***Rétinite syphilitique chez un patient présentant un sida.*** *Noter le caractère superficiel de l'infiltrat rétinien.*



Fig. 21-9 ***Lymphome primitif intraoculaire simulant une rétinite virale.***

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de l'ARN est généralement clinique, comme le montrent les critères diagnostiques établis par le comité exécutif de l'*American Uveitis Society* (tableau 21-I) [8]. Cependant, dans certains cas atypiques ou chez des patients pour lesquels le traitement a échoué, on peut utiliser l'analyse de prélèvements d'humeur aqueuse et/ou d'échantillons vitréens ou de biopsies rétiniennes pour parvenir à un diagnostic de certitude.

L'analyse par PCR des liquides intraoculaires permet de détecter des taux infimes d'ADN herpétique, ce qui en fait la méthode de diagnostic la plus rapide, sensible et spécifique [19, 20]. Cette technique a largement supplanté la culture virale, le titrage des anticorps intraoculaires et la sérologie. La PCR de l'humeur aqueuse seule peut être suffisante ; néanmoins, dans le cas du virus de l'herpès, ce n'est qu'à condition d'être utilisée au tout début de la maladie qu'elle peut donner un résultat positif, ce qui rend nécessaire la collecte d'échantillons vitréens. Les tests quantitatifs fondés sur la PCR (*real time*-PCR) peuvent fournir des informations supplémentaires concernant la charge virale, l'activité de la maladie et la réponse au traitement.

Lorsque la PCR est négative mais que la suspicion clinique d'ARN demeure forte en dépit d'une absence de réponse au traitement, une biopsie rétinienne peut fournir des informations diagnostiques supplémentaires [21].

Le test du coefficient de Goldmann-Witmer consiste à comparer les niveaux de production d'anticorps intraoculaires et de sérum, par un ELISA ou par une technique radio-immunologique. Le coefficient est défini de la manière suivante :

$$\text{Coefficient de Goldmann-Witmer} = GW = \frac{X}{Y},$$

$$\text{avec } X = \frac{\text{Anticorps spécifiques présents dans l'humeur aqueuse et le vitré}}{\text{Taux global d'IgG contenues dans l'humeur aqueuse et le vitré}},$$

$$\text{et } Y = \frac{\text{Anticorps spécifiques présents dans le sérum}}{\text{Taux global d'IgG contenues dans le sérum}}.$$

Un ratio $GW > 4$ révèle la production d'anticorps locaux en réaction à un agent pathogène spécifique [22].

L'analyse de l'humeur aqueuse peut venir compléter un diagnostic de rétinite herpétique nécrosante due au HSV, au VZV ou à la toxoplasmose ; elle aura peu de valeur en revanche dans le diagnostic d'une rétinite CMV [23]. L'association du coefficient de Goldmann-Witmer et de la PCR peut augmenter la rentabilité diagnostique, en particulier pour ce qui concerne les infections de type virales [24].

TRAITEMENT

PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT

Les objectifs du traitement de l'ARN sont les suivants :

– stopper la nécrose rétinienne afin d'éviter les effets tardifs de la maladie (décollement de rétine et atrophie optique) ;

– minimiser les dommages collatéraux causés par une inflammation sévère et par des occlusions vasculaires ;

– protéger l'autre œil.

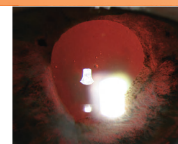
La thérapie antivirale doit être mise en œuvre immédiatement une fois le diagnostic établi, sans attendre les résultats des examens de laboratoire. Bien que les récidives d'ARN soient l'exception plus que la norme, le traitement antiviral ne fait pas disparaître le virus. L'infection demeure à l'état de latence dans les ganglions spinaux et même, peut-être, dans la rétine et est susceptible de se trouver réactivée par la suite. Le traitement d'appoint antiviral et le traitement chirurgical sont décrits en détail plus bas. Le tableau 21-II précise les dosages recommandés au commencement et lors de la poursuite du traitement antiviral, ainsi que la durée du traitement préconisée. Une approche plus générale du traitement est détaillée ci-après.

TRAITEMENT ANTIVIRAL DE PREMIÈRE INTENTION

L'acyclovir ainsi que deux autres médicaments de la même classe, le famciclovir et le valaciclovir, sont de puissants inhibiteurs de l'ADN polymérase virale, efficaces contre le VZV et le HSV [25, 26].

Acyclovir

L'acyclovir peut être prescrit aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse, les deux formes de traitement étant également tolérées. Le traitement étant éliminé par voie rénale, il convient de réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les effets secondaires les plus courants du traitement prescrit sous la forme orale consistent en des douleurs gastro-intestinales et des céphalées. Les doses plus importantes d'acyclovir injecté par voie veineuse peuvent induire une toxicité rénale et, rarement, des effets secondaires sur le système nerveux central sous forme de convulsions et d'états confusionnels. L'acyclovir n'a pas de toxicité hématologique et aucun effet tératogène n'a été prouvé.



Famciclovir

Le famciclovir est une prodrogue transformée en penciclovir. Il peut être administré *per os* et il est essentiellement à élimination rénale. Sa tolérance ainsi que ses effets secondaires sont les mêmes que ceux de l'acyclovir [27, 28].

Valaciclovir

Le valaciclovir est une prodrogue convertie en acyclovir par le métabolisme hépatique. Parce qu'il atteint une concentration plasmatique bien plus importante que celle de l'acyclovir, le valaciclovir peut faire l'objet de prises plus espacées et selon un horaire plus souple. Le valaciclovir se prend sous forme orale. Dans de rares cas, il a été démontré qu'il pouvait provoquer des syndromes thrombocytopéniques sévères chez des patients immunodéprimés. À l'exception de ces cas, le profil de tolérance du valaciclovir est très proche de celui de l'acyclovir [29, 30].

Schémas thérapeutiques

Parce que la plupart des cas d'ARN sont imputés au VZV et au HSV, la thérapeutique standard était traditionnellement un traitement initial sous forme d'acyclovir par voie intraveineuse pendant dix à quatorze jours, suivi d'un traitement d'entretien à base d'acyclovir, de famciclovir ou de valaciclovir *per os*. Cependant, des données plus récentes permettent de proposer une thérapeutique orale en phase d'induction du traitement, sous la forme, par exemple, d'1 g de valaciclovir trois fois par jour [31, 32]. La phase d'entretien du traitement pour l'ARN dure en général trois mois, afin de réduire les risques de contamination controlatérale. Cette phase de traitement peut être poursuivie dans un contexte d'immunodéficience ou de récidives multiples. Le tableau 21-II précise les différents dosages pour les phases d'induction et d'entretien du traitement, ainsi que la durée du traitement.

Traitement antiviral de seconde intention

Une absence de réponse de l'ARN au traitement par acyclovir est possible. Celle-ci est due soit à une résistance de la souche de VZV ou d'HSV au médicament, soit à une disponibilité du médicament insuffisante dans le vitré, soit au fait que la maladie est causée par le CMV dont la sensibilité à l'acyclovir est généralement imparfaite. Selon le mécanisme en cause, une résistance croisée aux médicaments de la même classe (par exemple, acyclovir, valaciclovir et famciclovir) peut être observée. Dans ces cas, les traitements de deuxième intention utilisés dans le traitement de l'ARN sont les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de la rétinite à CMV : ganciclovir, valganciclovir et foscarnet.

Ganciclovir

Le ganciclovir est un puissant inhibiteur de l'ADN polymérase virale ayant montré une action sur le CMV et l'HSV. Il est disponible sous forme orale et intraveineuse et peut être administré, hors AMM, directement par voie intravitréenne. Un traitement à long terme par ganciclovir peut également reposer sur la mise en place d'un implant relargueur de ganciclovir. Comme l'acyclovir, le ganciclovir est éliminé par voie rénale ; il convient donc d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'effet secondaire le plus important du ganciclovir par voie systémique est l'insuffisance médullaire. La neutropénie qui en résulte est généralement réversible mais peut être profonde, en particulier lorsque le ganciclovir est utilisé en association avec d'autres médicaments eux-mêmes myélodépressifs, comme la zidovudine, ou des médicaments qui inhibent l'élimination du ganciclovir par voie rénale. Le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) peut être utilisé pour limiter la neutropénie. En outre, on observe des effets secondaires sur le système nerveux central chez 5 % à 15 % des patients traités par acyclovir, allant de céphalées à des modifications du comportement ou des convulsions. La forme orale du médicament, quant à elle, provoque fréquemment des troubles gastro-intestinaux.

Le ganciclovir ou le foscarnet administrés par voie intravitréenne peuvent être utilisés comme alternative ou complément à l'administration systémique [33, 34]. Pour ce qui concerne le traitement de la rétinite à CMV, l'expérience montre que l'œil tolère pendant des années des injections hebdomadaires sans développer d'effets secondaires notables, tant intraoculaires que systémiques.

L'apparition des implants de ganciclovir a permis de réduire de manière significative le nombre de procédures nécessaires pour administrer le médicament dans le vitré, en permettant de délivrer des doses importantes de ganciclovir pendant une période de huit mois. Si cela peut être utile dans le traitement du PORN, pour lequel un traitement d'entretien antiviral peut être nécessaire à vie, dans le cas de l'ARN en revanche, un traitement d'entretien d'une durée de trois mois est généralement suffisant. L'implant, dans ce cas, peut ne pas être le mode de traitement le plus approprié. Outre l'absence d'effet protecteur sur l'œil controlatéral, les inconvénients de la thérapie intravitréenne sont les suivants : risque d'endophtalmie bactérienne, de décollement de rétine, de cataracte, d'hémorragie du vitré.

Valganciclovir

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il possède une bien meilleure biodisponibilité et un profil similaire à celui du ganciclovir pour ce qui concerne les effets secondaires [35]. Une fois le valganciclovir transformé en ganciclovir, le mécanisme d'action et d'élimination est le même que celui du ganciclovir. Le valganciclovir est disponible sous forme orale et a une efficacité comparable à celle des injections de ganciclovir.

Foscarnet

Le foscarnet inhibe l'ADN polymérase virale de manière directe, non compétitive et réversible. Il a une très faible biodisponibilité et n'est disponible que sous forme injectable. Étant à élimination rénale, la posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les effets secondaires les plus manifestes sont la néphrotoxicité et l'hypocalcémie. Les autres effets secondaires incluent une neurotoxicité avec céphalées, tremblements, convulsions et hallucinations.

Traitements médicaux associés

L'inflammation vitréenne secondaire à l'ARN peut être importante, au point de provoquer des phénomènes de tractions vitréennes. Après les vingt-quatre à quarante-huit heures de thérapie antivirale, on peut introduire des corticoïdes par voie systémique afin de réduire la gêne du patient, d'accélérer la récupération visuelle et de faciliter l'examen du fond d'œil. En outre, l'ARN étant susceptible de provoquer des occlusions artérielles et veineuses, certains recommandent de prescrire une thérapie antiagrégante plaquettaire sous forme d'aspirine ou d'un autre traitement [36].

Photocoagulation au laser et traitements chirurgicaux

De vastes déchirures se développent fréquemment dans les zones de nécrose rétinienne et peuvent conduire à des décollements de rétine. Un traitement préventif par photocoagulation au laser dans la zone postérieure à celle de l'inflammation peut prévenir l'extension du décollement de rétine vers le pôle postérieur. Il est donc conseillé de réaliser un barrage laser sur 360°, dès que la visibilité est suffisante. Une vitrectomie avec endolaser a également été proposée de manière préventive [37-39].

Chez les patients qui présentent déjà un décollement de la rétine, une vitrectomie par la pars plana avec endolaser et tamponnement interne par silicone est en général préférable aux procédures avec indentation, en raison de la présence de multiples déchirures atrophiques postérieures dans une rétine nécrotique très fine [40].

PRONOSTIC

Le pronostic en cas d'ARN non traité est traditionnellement défavorable avec, dans deux cas sur trois, une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/200 en raison d'un décollement de rétine, d'une atrophie optique ou de l'atteinte rétinienne elle-même. Bien que certaines publications fassent état de meilleurs résultats après intervention agressive, le pronostic concernant les patients atteints d'ARN reste en général réservé [41, 42].

Une étude récente a mis en évidence une corrélation entre l'étendue de la rétinite et le pronostic visuel chez des patients atteints d'ARN : pour les patients chez lesquels l'atteinte de la rétine était supérieure à 50 %, le pronostic était mauvais, quel que soit le traitement ; en revanche, les patients chez lesquels l'atteinte de la maladie était modérée réagissaient bien à une thérapie intravitréenne, qui entraînait une stabilisation ou une amélioration de la vision [43].

Les patients atteints de décollement de rétine récupèrent souvent au moins un peu de vision utile grâce aux techniques modernes de vitrectomie. Une étude rétrospective concernant seize patients immunocompétents (dix-huit yeux) et un suivi de soixante mois, a mis en évidence un taux de réapplication chirurgicale à court terme de 100 %, avec une amélioration de l'acuité visuelle dans treize yeux (72 %) et une acuité visuelle finale ambulatoire d'au moins 5/200 dans onze yeux (61 %) [44].

Syndrome de nécrose rétinienne externe progressive (PORN, *Progressive Outer Retinal Necrosis*)

TERRAIN

Le syndrome de nécrose rétinienne externe progressive (PORN) est une rétinopathie herpétique nécrosante à progression rapide qui possède des caractéristiques distinctes de celles de l'ARN [14, 15]. Comme dans le cas de l'ARN, le PORN correspond à une réactivation d'une infection latente par le VZV ou l'HSV. Mais, contrairement à l'ARN qui atteint des patients immunocompétents, le PORN est une maladie qui concerne spécifiquement des patients immunodéprimés. Il n'est pas inutile de répéter que l'étiologie de l'ARN et du PORN est la même : il s'agit de la réactivation d'une infection herpétique latente. Le trait essentiel qui différencie ces deux maladies est la réponse de l'hôte : une uvéite inflammatoire exacerbée accompagne l'ARN chez les patients capables de présenter une réponse immune, alors que le PORN se manifeste par une rétinite silencieuse très peu inflammatoire. Chez les individus immunodéprimés, le PORN constitue la seconde forme la plus courante de rétinite infectieuse après la rétinite à CMV, mais la maladie est bien plus agressive que la rétinite à CMV.

Le terrain de prédilection du PORN est le patient atteint du sida. La maladie a tendance à survenir dans les phases tardives du sida, chez des patients à des stades avancés d'immunodépression. Dans une étude, le taux moyen de lymphocytes CD4 était de 21 cellules/mm^3, avec une fourchette de zéro à 130 cellules/mm^3 [3, 14]. Cependant, le PORN a également été mis en évidence dans de nombreux autres cas, y compris chez des patients présentant une immunodépression consécutive à une maladie systémique (par exemple, un lymphome) ou suite à un traitement immunosuppresseur (par exemple, corticoïdes ou autres agents) prescrit dans des contextes de neuropathie optique, de syndrome néphrotique, de polyarthrite rhumatoïde et de maladie du greffon contre l'hôte suite à une greffe de la moelle [45].

Deux tiers des patients infectés par le VIH présentant un PORN ont un antécédent de zona.

EXAMEN CLINIQUE

Les premiers signes fonctionnels de PORN peuvent être une sensation de flou visuel ou de constriction du champ visuel. Chez certains, la maladie est asymptomatique lors de l'examen initial. De manière notable, la douleur et la photophobie qui surviennent couramment lors de l'ARN sont absentes au cours du PORN. L'examen met en évidence un segment antérieur calme sans ou avec très peu d'inflammation du vitré. Typiquement, il n'y a pas de sclérite. Dans le cas de l'ARN comme dans celui du PORN, la rétinite commence sous la forme de zones dispersées de blanchiment des couches externes de la rétine qui fusionnent rapidement. Contrairement à l'ARN, le pôle postérieur peut être atteint dès le début du PORN. Par ailleurs, l'absence de cellules inflammatoires dans le vitré est caractéristique et l'atteinte vasculaire rétinienne est minime, au moins au départ (fig. 21-10). Il est courant que les manifestations soient bilatérales.

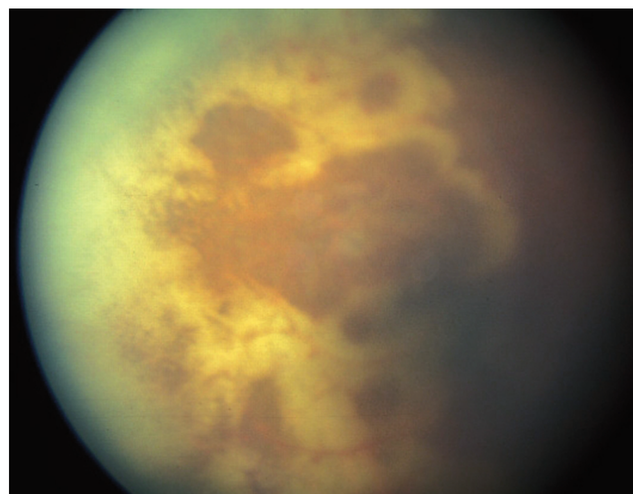


Fig. 21-10 ***Rétinite au cours d'un PORN. Noter l'absence caractéristique de hyalite.***

PRONOSTIC

L'évolution naturelle de la maladie est une progression rapide vers la cécité. En l'absence de traitement, la nécrose progresse rapidement par cercles concentriques et finit par englober toute la rétine. Comme dans le cas de l'ARN, la maladie provoque généralement, dans plus de 70 % des cas, une atrophie optique et/ou un décollement de rétine. L'issue finale est la cécité de l'œil atteint, avec atrophie rétinienne et pâleur papillaire. Même si une thérapie antiherpétique est mise en place, le pronostic du PORN reste réservé.

Le tableau 21-I récapitule de manière synthétique les présentations cliniques de l'ARN et du PORN.

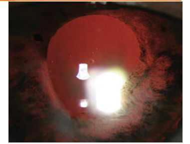


Tableau 21-I – Présentations cliniques de l'ARN (*Acute Retinal Necrosis*) et du PORN (*Progressive Outer Retinal Necrosis*).

ARN (d'après Holland, 1994 [8])	PORN (d'après Engstrom, 1994 [14])
Zone(s) unique ou multiples de nécrose rétinienne à bords nets Foyers nécrotiques habituellement situés en périphérie rétinienne Progression rapide de la maladie, si un traitement antiherpétique n'est pas mis en route Extension sur un mode circonférentiel des foyers de nécrose rétinienne Présence de vasculopathies occlusives avec atteintes artériolaires Inflammation marquée en chambre antérieure et dans le vitré Caractéristiques susceptibles d'être présentes, mais non nécessaires pour le diagnostic : neuropathie ou atrophie optiques, sclérite, douleur	Zones multifocales d'opacification rétinienne profonde sans bords granuleux Des zones confluentes d'opacification peuvent être présentes Lésions situées en périphérie rétinienne, avec ou sans atteinte maculaire Progression extrêmement rapide Pas de direction fixe de l'extension des lésions Absence d'inflammation vasculaire Inflammation intraoculaire absente ou minime Éclaircissement périveinulaire fréquent de l'opacification rétinienne

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

En général, les diagnostics différentiels du PORN sont ceux de l'ARN ; cependant, dans un contexte de déficit immunitaire, de nombreuses affections se manifestent de manière atypique. Ainsi, la toxoplasmose chez un patient infecté par le VIH peut ne pas comporter l'inflammation vitréenne typique de la maladie et peut ne pas s'accompagner de cicatrices rétinochoroïdiennes. La rétinite à CMV, à sa phase précoce, peut simuler un PORN. La syphilis doit toujours faire partie des diagnostics différentiels, en particulier en cas d'infection par le VIH. Cependant, la progression rapide et l'extension circonférentielle de la nécrose rétinienne permettent généralement de différencier le PORN des autres formes de rétinites. Comme dans le cas de l'ARN, il peut être utile d'avoir recours au coefficient de Goldmann-Witmer, à l'analyse PCR de l'humeur aqueuse et/ou du vitré, voire à une biopsie rétinochoroïdienne lorsque le diagnostic est difficile à établir ou lorsque la maladie ne réagit pas au traitement.

TRAITEMENT

Contrairement à l'ARN, le PORN ne répond qu'imparfaitement au traitement antiviral systémique. Le pronostic visuel reste très réservé, avec une acuité visuelle finale sans perception lumineuse pour deux tiers des yeux. Les traitements antiviraux utilisés pour le PORN sont les mêmes que ceux préconisés pour le traitement de l'ARN. Le recours à un traitement complémentaire par corticoïdes n'est généralement pas nécessaire dans le cas du PORN en raison du caractère minime de l'inflammation. De même, dans la mesure où le PORN a tendance à épargner la vascularisation rétinienne, le recours systématique à une thérapie antiagrégante plaquettaire n'est pas recommandé en routine. Le tableau 21-II propose une synthèse des dosages des médicaments antiviraux en phases d'attaque et d'entretien, ainsi que la durée indicative du traitement. Le PORN nécessite la mise en place d'un traitement antiviral d'entretien jusqu'à ce que le système immunitaire se soit reconstitué, afin de prévenir les récidives sur l'œil atteint et de protéger l'autre œil. Dans certains cas, le traitement d'entretien peut être nécessaire à vie — par exemple, chez des patients qui ne peuvent supporter la thérapie antirétrovirale HAART ou qui ne parviennent pas à reconstituer leur immunité sous HAART. Les indications en matière de laser et de chirurgie dans le traitement du PORN sont les mêmes que celles de l'ARN. Cependant, dans la mesure où l'évolution naturelle du PORN intéresse précocement la macula, avec une réponse au traitement généralement sous-optimale dans un contexte d'immunodépression, l'approche thérapeutique du PORN diffère de celle de l'ARN.

Idéalement, un patient atteint du sida présentant un PORN devrait être traité au départ par HAART. Alors qu'on a généralement recours à la thérapie antivirale par voie intraveineuse, il se peut que la maladie ne réponde pas bien à l'acyclovir intraveineux employé seul. De nombreux praticiens prescrivent donc à la phase initiale du traitement des injections intravitréennes de ganciclovir ou de foscarnet, en plus du traitement antiviral intraveineux [46]. Une thérapie systémique associant ganciclovir et foscarnet est souvent utilisée à la phase initiale puis d'entretien du traitement du PORN. Lorsqu'on constate une réponse au traitement — c'est-à-dire lorsque la rétinopathie nécrosante cesse de progresser — et que le patient est sous HAART, on peut passer à un traitement par voie orale d'acyclovir, valaciclovir, famciclovir ou valganciclovir.

Si une importante hyalite survient alors que le système immunitaire est en voie de reconstitution, on peut ajouter des corticoïdes par voie orale. De plus, parce que la hyalite n'empêche générale-

Tableau 21-II – Traitement des rétinites herpétiques nécrosantes.

	Produit	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien *
1re intention	Acyclovir	500 mg/m² ou 5-10 mg/kg intraveineux toutes les 8 heures pendant 10 à 14 jours	800 mg *per os* cinq fois par jour
	Famciclovir	500 mg *per os* toutes les 8 heures	500 mg *per os* toutes les 8 heures
	Valaciclovir	1 000 mg *per os* toutes les 8 heures	500 à 1 000 mg *per os* toutes les 8 heures
2e intention	Ganciclovir	Intraveineux : 5 à 10 mg/kg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours Intravitréen : 200 à 4 000 µg deux fois par semaine pendant 2 à 3 semaines	Intraveineux : 5 mg/kg par jour Intravitréen : 200 à 4 000 µg par semaine Implant de ganciclovir (4,5 mg de ganciclovir, relargué sur une période de 8 mois)
	Valganciclovir	900 mg *per os* toutes les 12 heures pendant 3 semaines	900 mg *per os* par jour
	Foscarnet	Intraveineux : 90 mg/kg toutes les 8 heures pendant 14 jours Intravitréen : 1 200-2 400 µg tous 2 à 3 jours	Intraveineux : 90-120 mg/kg par jour Intravitréen : 1 200-2 400 µg par semaine

* La durée du traitement d'entretien au cours de l'ARN est habituellement de trois mois, mais peut être plus longue dans les cas d'immunosuppression ou de récidives multiples. Le traitement au cours du PORN dure habituellement jusqu'à la restauration immune et peut être indéfini.

ment pas une visualisation satisfaisante du fond d'œil, une photocoagulation au laser préventive en arrière des zones de nécrose rétinienne ainsi qu'autour des déchirures rétiniennes peut être effectuée relativement précocement au cours de la prise en charge thérapeutique.

Si le patient ne souhaite pas recevoir ou ne peut supporter l'HAART, un implant intravitréen de ganciclovir peut être envisagé, particulièrement pour des patients qui ont bien réagi à un traitement initial de ganciclovir sous forme d'injections intravitréennes.

CONCLUSION

L'ARN et le PORN constituent un spectre de rétinopathies herpétiques nécrosantes à progression rapide qui peuvent avoir des conséquences dramatiques sur la vision. L'hôte immunocompétent développe une rétinopathie périphérique qui s'accompagne de vascularites, d'iridocyclite et de hyalite (ARN). L'hôte immunodéficient, qu'il soit infecté par le VIH ou immunodéficient pour toute autre raison, développe une rétinopathie nécrosante qui peut atteindre rapidement la macula aussi bien que la rétine périphérique, sans pour autant provoquer d'inflammation intraoculaire significative ou de vasculopathie (PORN). Les évolutions habituelles de ce groupe de maladies sont sévères et peuvent aller jusqu'à la cécité du fait de complications, telles que le décollement de rétine ou l'atrophie optique. Bien qu'il existe des traitements spécifiques et des traitements d'appoint efficaces, c'est dans la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement que se trouve la clef d'une prise en charge efficace de la maladie. Le pronostic reste réservé pour les patients présentant des déficits immunitaires sévères.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chee SP, Bacsal K, Jap A *et al*. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 834-840.

[2] Urayama A, Uamada N, Sasaki T *et al*. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971, *25* : 607-619.

[3] Van Gelder RN, Willig JL, Holland GN *et al*. Herpes simplex virus type 2 as a cause of acute retinal necrosis syndrome in young patients. *Ophthalmology* 2001, *108* : 869-876.

[4] Kim C, Yoon YH. Unilateral acute retinal necrosis occurring 2 years after herpes simplex type 1 encephalitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002, *33* : 250-252.

[5] Pavesio CE, Conrad DK, McCluskey PJ *et al*. Delayed acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 415-416.

[6] Ezra E, Pearson RV, Etchells DE *et al*. Delayed fellow eye involvement in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*1995, *120* : 115-117.

[7] Schlingemann RO, Bruinenberg M, Wertheim-van Dillen P *et al*. Twenty years' delay of fellow eye involvement in herpes simplex virus type 2-associated bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 891-892.

[8] Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994, *117* : 663-667.

[9] Ramsay A. Cunningham E. Pavesio C. Acute retinal necrosis presenting with scleritis and raised intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 1208-1209.

[10] Fisher JP, Lewis ML, Blumenkranz M *et al*. The acute retinal necrosis syndrome. Part 1 : Clinical manifestations. *Ophthalmology* 1982, *89* : 1309-1316.

[11] Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol* 2005, *20* : 129-141.

[12] Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 2004, *49* : 131-157.

[13] Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD *et al*. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 575-582.

[14] Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP *et al*. The progressive outer retinal necrosis syndrome : a variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994, *101* : 1488-1502.

[15] Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT *et al*. Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 341-348.

[16] Holland GN. The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Int Ophthalmol* 1994, *16* : 163-165.

[17] Mendelsohn AD, Jampol LM. Syphilitic retinitis: a cause of necrotizing retinitis. *Retina* 1984, *4* : 221-224.

[18] Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N *et al*. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 96-101.

[19] Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol* 2001, *46* : 248-258.

[20] Knox CM, Chandler D, Short GA *et al*. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. Use in diagnostic dilemmas. *Ophthalmology* 1998, *105* : 37-44.

[21] Freeman WR, Wiley CA, Gross JG *et al*. Endoretinal biopsy in immunosuppressed and healthy patients with retinitis. Indications, utility, and techniques. *Ophthalmology* 1989, *96* : 1559-1565.

[22] Witmer R. Clinical implications of aqueous humor studies in uveitis. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 39-44.

[23] Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH *et al*. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 306-311.

[24] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM *et al*. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 313-318.

[25] Blumenkrantz MS, Culbertson WW, Clarkson JG *et al*. Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology* 1986, *93* : 296-300.

[26] Palay DA, Sternberg P, Davis J *et al*. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy, *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 250-255.

[27] Figueroa MS, Garabito I, Gutierrez C *et al*. Famciclovir for the treatment of acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997, *123* : 255-257.

[28] Tyring S, Engst R, Corriveau C *et al*. The Collaborative Famciclovir Ophthalmic Zoster Research Group. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomized acyclovir controlled study. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 576-581.

[29] Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C *et al*. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, *39* : 1546-1553.

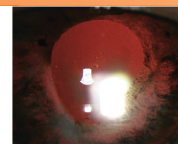
[30] Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T *et al*. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997, *24* : 481-486.

[31] Aizman A, Johnson MW, Elner SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology* 2007, *114* : 307-312.

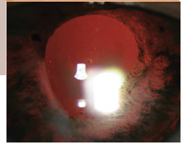
[32] Aslanides IM, De Souza S, Wong DT *et al*. Oral valacyclolvir in the treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Retina* 2002, *22* : 352-354.

[33] Luu KK, Scott IU, Chaudhry NA *et al*. Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 811-813.

[34] Chau Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B *et al*. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganci-



clovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 141-144.
[35] Savant V. Saeed T. Denniston A *et al*. Oral valganciclovir treatment of varicella zoster virus acute retinal necrosis. *Eye* 2004, *18* : 544-545.
[36] Ando F, Kato M, Goto S *et al*. Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1983, *96* : 27-32.
[37] Han DP, Lewis H, Williams GA *et al*. Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987, *105* : 1051-1054.
[38] Sternberg P Jr, Han DP, Yeo JH *et al*. Photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 1988, *95* : 1389-1393.
[39] Crapotta JA, Freeman WR, Feldman RM *et al*. Visual outcome in acute retinal necrosis. *Retina* 1993, *13* : 208-213.
[40] Blumenkranz M, Clarkson J, Culbertson WW *et al*. Visual results and complications after retinal reattachment in the acute retinal necrosis syndrome: the influence of operative technique. *Retina* 1989, *9* : 170-174.
[41] Lau CH, Missotten T, Salzmann J *et al*. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007, *114* : 756-762.
[42] Sims JL, Yeoh J, Stawell RJ. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009, *37* : 473-477.
[43] Meghpara B, Sulkowski G, Kesen MR *et al*. Long term follow-up of necrotizing herpetic retinitis. *Retina*. Sous presse.
[44] Ahmadieh H, Soheilian M, Azarmina M *et al*. Surgical management of retinal detachment secondary to acute retinal necrosis: clinical features, surgical techniques, and long-term results. *Jpn J Ophthalmol* 2003, *47* : 484-491.
[45] Grossniklaus HE, Aaberg TM, Purnell EW *et al*. Retinal necrosis in X-linked lymphoproliferative disease. *Ophthalmology* 1994, *101* : 705-709.
[46] Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol* 2002, *120* : 1219-1222.



Chapitre 22

Atteintes oculaires au cours de l'infection par le virus HTLV-1

H. Merle, S. Olindo

Le virus HTLV-1 (*Human T-cell Lymphotropic Virus type 1*) a été isolé en 1980 à partir des lymphocytes d'un patient porteur d'un lymphome T cutané [1]. Il fut le premier rétrovirus associé à une maladie chez l'homme [2]. Le nombre d'individus infectés dans le monde est estimé entre quinze et vingt-cinq millions [3]. Bien que la majorité des patients infectés restent asymptomatiques, le virus HTLV-1 est responsable de pathologies sévères, néoplasiques, inflammatoires ou infectieuses opportunistes [4]. Les principales manifestations cliniques de l'infection par le virus HTLV-1 sont neurologiques, hématologiques et oculaires. Le virus HTLV-1 est l'agent causal d'une myélopathie progressive, inflammatoire et démyélinisante, communément dénommée *Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy* (TSP/HAM) par les auteurs Anglo-Saxons, d'une hémopathie caractérisée par une prolifération maligne de lymphocytes T, ou ATL (*Adult T-cell Leukemia*), et d'une uvéite [5, 6]. L'atteinte oculaire peut être associée à cette infection, que le patient soit séropositif asymptomatique, paraplégique ou atteint d'une leucémie. Les facteurs génétiques et environnementaux qui déterminent chez un porteur sain l'évolution vers une myélopathie, une leucémie ou des lésions oculaires sont mal élucidés.

Le virus HTLV-1

Structure génétique

Le virus HTLV-1 est un rétrovirus de type C, appartenant à la sous-famille des oncovirus. La structure génétique du virus HTLV-1 est similaire à celle de tous les rétrovirus : ARN de haut poids moléculaire avec, de l'extrémité 5' à l'extrémité 3', les gènes *gag*, *pol* et *env*. Deux gènes supplémentaires se trouvent après le gène *env* à l'extrémité 3' du génome : les gènes *tax* (*transactivator*) et *rex* (*regulator of expression*). Le gène *gag* code la protéine p53, précurseur des polypeptides p19, p24 et p15 constituant les principales protéines de la nucléocapside. Le gène *pol* code trois enzymes dont la reverse transcriptase et l'intégrase. Le gène *env* code les glycoprotéines de l'enveloppe gp21 et gp46. Les gènes *tax* et *rex* codent des protéines non structurales, régulatrices de la réplication virale. La protéine *tax* permet d'augmenter l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes de la cellule hôte. Ainsi, son interaction avec le facteur transcriptionnel NF-κB aboutit à la transactivation des gènes codant l'interleukine 2 (IL-2), la chaîne alpha du récepteur à l'IL-2, le TNFα et le TGFβ. Comme pour le virus de l'immunodéficience humaine, les lymphocytes CD4 sont les cellules cibles du virus HTLV-1, mais les lymphocytes CD8 sont aussi un important réservoir pour le virus. *In vitro*, certaines des cellules infectées peuvent être immortalisées. La dérégulation de la cellule hôte dans des fonctions aussi essentielles que la croissance, le cycle et l'adhérence cellulaires, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, rend compte de la pathogénicité du virus [4, 7, 8].

Diagnostic biologique de l'infection par le virus HTLV-1

Le diagnostic biologique de l'infection repose sur la détection des anticorps dirigés contre le virus HTLV-1. Un test de dépistage très sensible utilise la méthode ELISA. La technique de confirmation la plus utilisée est le *western blot*. La réaction est qualitative et permet d'identifier les différents anticorps dirigés contre les protéines codées par les gènes *gag*, *env*, *pol* et *tax*. La détection du génome viral intégré dans les lymphocytes circulants peut se faire après amplification génomique (PCR). L'isolement du virus est une technique longue et difficile dont les indications sont limitées à des protocoles de recherches cliniques, épidémiologiques ou virologiques [9].

Épidémiologie

La contamination intrafamiliale par le virus HTLV-1 s'effectue horizontalement par voie sexuelle (le plus souvent dans le sens homme-femme) et verticalement par l'allaitement maternel, exceptionnellement par voie placentaire. Le risque de transmission du virus HTLV-1 de la mère à l'enfant par le lait maternel est de 20 % [10]. La transfusion par dérivés sanguins contenant des lymphocytes infectés est la troisième voie de transmission bien identifiée [11]. Après une transfusion de produits cellulaires contaminés, les taux de séroconversion varient de 35 % à 60 % [12]. Chez les

donneurs de sang, le dépistage des anticorps anti-HTLV-1 et anti-HTLV-2 est systématique dans de nombreux pays. Il est obligatoire depuis janvier 1989 dans les départements français d'outre-mer situés en zone d'endémie (Antilles, Guyane) et depuis juillet 1991 en France métropolitaine. La contamination par des aiguilles et des seringues chez les toxicomanes est également un mode de transmission [13]. En matière de dons d'organes et de tissus, la sérologie HTLV-1 est obligatoire chez le donneur. Une sérologie positive contre-indique la greffe des tissus ou des organes prélevés.

L'infection HTLV-1 est endémique dans le bassin caraïbéen, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, l'Afrique intertropicale, l'Afrique du Sud et le Japon. La séroprévalence est en général inférieur à 10 % (2,2 % en Martinique, 0,6 % en Guadeloupe), mais elle peut atteindre plus de 30 % dans le sud-ouest de l'archipel nippon [14-16]. Quelles que soient les régions endémiques, la séroprévalence augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes. L'infection par le virus HTLV-1 est également présente en Amérique du Nord et en Europe surtout de l'Est. Aux États-Unis, la prévalence serait de 0,02 % et en Roumanie de 0,64 % [4, 17]. En France métropolitaine, la prévalence des anticorps anti-HTLV-1 parmi les dons de sang est de 0,27 pour 10 000 dons, soit environ deux cents fois moins élevée que dans la région Antilles-Guyane : 50,1 pour 10 000 dons ; 70 % des donneurs de sang contaminés par le virus HTLV-1 domiciliés en France sont originaires ou ont eu un partenaire sexuel originaire des Antilles, de la Guyane ou d'Afrique subsaharienne [18]. L'analyse moléculaire des souches virales des différentes régions d'endémie a permis de constater la remarquable stabilité génomique du virus HTLV-1, n'excédant pas 2 % à 8 % de variation entre les principaux génotypes.

LE VIRUS HTLV-1

Le virus HTLV-1 (ou HTLV-I) fut le premier rétrovirus humain isolé.
On estime entre quinze et vingt-cinq millions le nombre de séropositifs dans le monde.
La transmission est sexuelle, par l'allaitement maternel et par transfusion.
Il est endémique dans la Caraïbe, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud, l'Afrique et le Japon.
La majorité des patients est asymptomatique.
L'infection par HTLV-1 est responsable de pathologies sévères : néoplasiques, inflammatoires et opportunistes.
Les principales manifestations sont neurologiques, hématologiques et oculaires.
Les principales manifestations oculaires liées au virus HTLV-1 sont :
- des kératoconjonctivites sèches ;
- des uvéites ;
- des kératites interstitielles ;
- des vascularites rétiniennes ;
- une infiltration lymphomateuse rétinienne ;
- des lésions de l'épithélium pigmentaire.

Atteinte oculaire au cours de l'infection par le virus HTLV-1

UVÉITE

La responsabilité du virus HTLV-1 a été évoquée en 1992 par les auteurs japonais qui retrouvaient parmi les uvéites d'étiologie inconnue une séroprévalence pour HTLV-1 élevée [19, 20]. Des données cliniques et virologiques confirmeront rapidement l'implication de ce virus dans la pathologie inflammatoire du globe oculaire [21, 22]. La prévalence des uvéites associées au virus HTLV-1 est estimée à 112 pour 100 000 au Japon, où elles représentent la première cause d'uvéite au sein de la population nippone, soit 18 % des cas, devant la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (10 %) et la toxoplasmose (8 %) [23, 24]. En Martinique, parmi deux cents patients infectés par le virus HTLV-1, vingt-neuf cas (14,5 %) d'uvéites ont été constatés ; la prévalence estimée y est de cinquante et un pour 100 000 porteurs [25]. Chez les séropositifs, le risque de développer une uvéite se situe entre 10 % et 15 % [3]. L'âge moyen des patients atteints d'uvéite est compris entre quarante et cinquante ans. Les femmes sont presque deux fois plus souvent atteintes que les hommes.

La répartition en sous-types anatomiques diffère selon les études, car certains auteurs retiennent la localisation antérieure, intermédiaire ou postérieure dès que celle-ci est concernée, ou d'autres seulement lorsqu'elle représente le site de l'inflammation oculaire la plus importante (tableau 22-I). Ainsi, Takahashi *et al.* retrouvent une inflammation du segment antérieur chez 90 % des patients, mais cette série ne compte que 12,5 % d'uvéite antérieure [24]. Les uvéites intermédiaires sont les plus fréquentes : elles sont constatées dans plus de 75 % des cas. Viennent ensuite les uvéites antérieures, dont la proportion varie entre 15 % et 90 %. La part des papillites varie entre 10 % et 62 %, celle des panuvéites entre 5 % et 37 %. L'atteinte est bilatérale une fois sur deux [20-22].

Les signes cliniques initiaux reflètent l'atteinte inflammatoire du vitré. L'acuité visuelle est normale ou peu diminuée. Les patients se plaignent d'une impression de vision trouble, de la perception d'un brouillard et de myodésopsies dans près de la moitié des cas [26]. Les douleurs oculaires sont exceptionnelles.

L'œil est rarement rouge, même en cas d'inflammation antérieure (fig. 22-1). Yoshimura *et al.* retrouvent une rougeur oculaire chez seulement 6,5 % des patients [26]. De nombreuses formes asymptomatiques sont découvertes à l'occasion d'un examen systématique [25, 30]. L'atteinte du segment antérieur est très discrète ; elle se manifeste par un fin tyndall protéique (*flare*) et la présence

Tableau 22-I – Caractéristiques cliniques des uvéites liées au virus HTLV-1.

Auteurs	Nombre de cas	Sex-ratio	Âge moyen	Uvéite antérieure	Uvéite intermédiaire	Papillite	Vascularite	Panuvéite	Uvéite bilatérale
Mochizuki, 1992 [20]	62	1,48	47,1 ans	14,5 %	66,1 %	–	19,4 %	19 %	42 %
Yoshimura, 1993 [26]	93	1,82	46 ans	13,9 %	60,2 %	12,9 %	69,9 %	23,6 %	45,2 %
Nakao, 1993 [27]	32	1,13	47,3 ans	84,4 %	84,4 %	12,5 %	40,6 %	–	31,25 %
Ohba, 1994 [22]	50	1,94	50,4 ans	91,8 %	46,9 %	10,2 %	49 %	–	46,9 %
Merle, 1996 [28]	8	7	46,6 ans	75 %	75 %	62,5 %	0 %	37,5 %	62,5 %
Mochizuki, 1996 [29]	176	1,98	46,3 ans	17,6 %	57,4 %	17 %	-	5,1 %	40,9 %
Takahashi, 2000 [24]	112	2	40 à 50 ans	12,5 %	78,6 %	20,5 %	60,7 %	5,4 %	42 %
Merle, 2002 [25]	29	1,63	55,3 ans	69 %	90 %	48 %	0 %	34,5 %	55 %

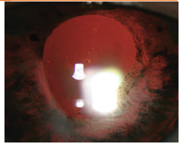




Fig. 22-1 ***Uvéite antérieure.*** *Absence d'hyperhémie conjonctivale, fin tyndall protéique, nodules iriens.*

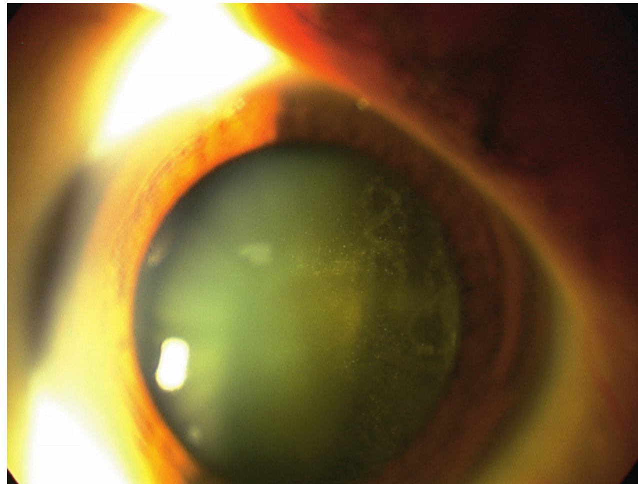


Fig. 22-3 ***Uvéite intermédiaire.*** *Cellules inflammatoires qui occupent la totalité de la cavité vitréenne. Opacités vitréennes organisées en cylindre.*

de quelques cellules inflammatoires dans la chambre antérieure. Les précipités rétrodesmétiques apparaissent comme des petits amas blanchâtres, arrondis et bien délimités. Des précipités rétrodesmétiques en « graisse de mouton » sont plus rarement constatés. Des nodules iriens peuvent parfois être visualisés : ils sont jaunes et de petites tailles, siégeant sur le bord pupillaire (nodules de Koeppe) ou sur le stroma irien (fig. 22-2). Il n'existe pas d'hypopion. Des synéchies antérieures ou postérieures sont constatées dans moins de 10 % des cas. L'apparition d'une membrane cyclitique est exceptionnelle. Il n'existe pas d'hypotonie ou d'hypertonie oculaire.

L'inflammation du vitré est prédominante et se caractérise par la présence de cellules inflammatoires qui apparaissent comme des petits points blanchâtres ou pigmentés, ronds et brillants dans le faisceau de la lampe à fente. Elles occupent la totalité de la cavité vitréenne. Elles s'organisent volontiers en nodules, en cylindres ou en bandes fibreuses, les unes adhérentes à la papille et flottant dans l'entonnoir prépapillaire et les autres situées en regard des arcades vasculaires (fig. 22-3 et 22-4) [28]. En cas d'inflammation active, le tyndall protéique, à l'origine d'un trouble du vitré, devient plus intense et gêne l'examen de la rétine. La papille peut

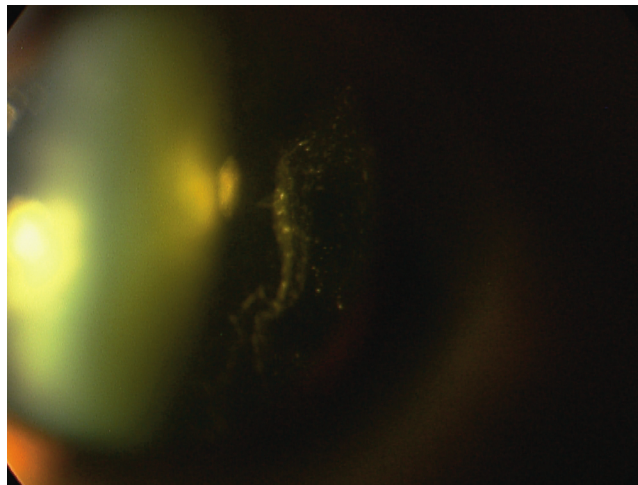


Fig. 22-4 ***Uvéite intermédiaire.*** *Opacités vitréennes organisées en boules, cylindres et bandes.*

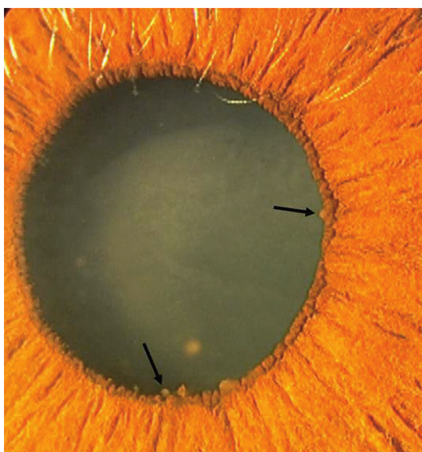


Fig. 22-2 ***Nodules iriens.*** *Nodules siégeant sur le bord de la pupille (nodules de Koeppe).*

alors être aperçue (grade 3 +) ou non (grade 4 +) (fig. 22-5). Il n'a pas été observé de « banquise » ou de foyer de choriorétinite, mais il a été retrouvé à l'angiographie au vert d'indocyanine des anomalies de la circulation choroïdienne à type de diffusion et d'hyperfluorescence siégeant au pôle postérieur [31]. Essentiellement décrite en zone d'endémie japonaise, une vascularite rétinienne peut être constatée sous un aspect de périphlébite. À un engainement vasculaire localisé ou étendu peuvent s'associer des exsudats, un œdème maculaire cystoïde, un rétrécissement de la lumière veineuse voire une obstruction [26, 32].

L'atteinte inflammatoire de la papille est le plus souvent réduite à une simple hyperhémie papillaire, accompagnée par une hyperfluorescence tardive et d'une diffusion péripapillaire à l'angiographie à la fluorescéine ainsi que par un allongement de la latence de l'onde P100 [33, 34].

L'évolution de l'uvéite liée au virus HTLV-1 est chronique, avec des périodes d'exacerbation et de rémission. Près de 50 % des patients ont une maladie récurrente [35]. L'intervalle entre poussées varie de quelques semaines à plus de dix ans. Le pronostic

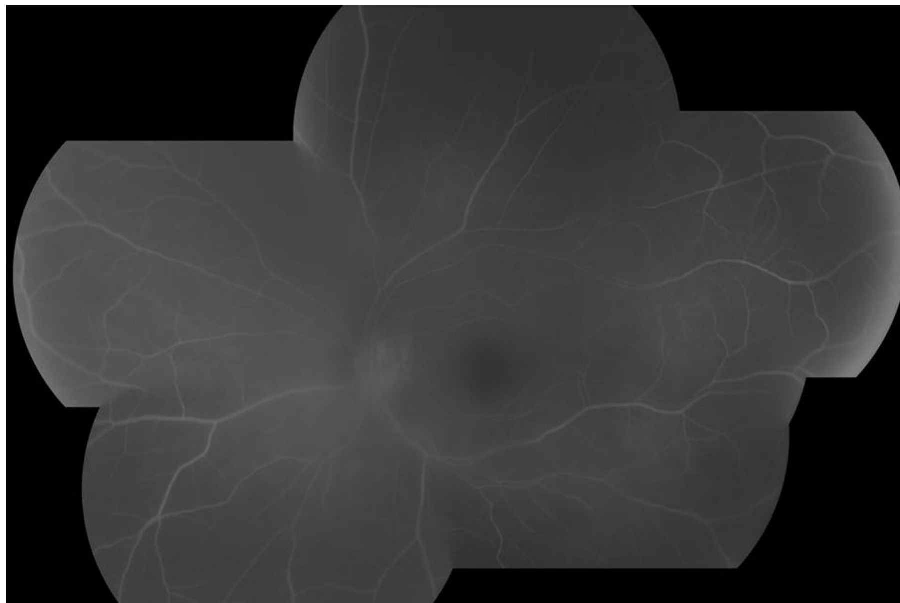


Fig. 22-5 ***Uvéite intermédiaire active.*** *Angiographie. Tyndall vitréen protéique qui gêne la visualisation du pôle postérieur. Absence de foyer de choriorétinite et de vascularite rétinienne.*

fonctionnel visuel à long terme est bon : l'acuité visuelle est supérieure à 8/10 dans la plupart des cas [25-27]. La persistance de myodésopsies en rapport avec le remaniement de l'architecture du vitré est la principale séquelle [25, 26]. Les complications sont rares et essentiellement représentées par la survenue d'une hypertonie oculaire, d'une cataracte, d'un œdème maculaire cystoïde, d'une membrane épirétinienne, d'une dégénérescence choriorétinienne, d'une occlusion vasculaire rétinienne et d'une atrophie optique [22, 24, 35].

UVÉITE À HTLV-1

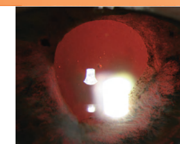
L'uvéite à HTLV-1 s'observe chez les séropositifs et les TSP/HAM.
Le signe fonctionnel essentiel est la perception de myodésopsies. La douleur et la rougeur oculaire sont rares.
Il s'agit surtout d'une uvéite intermédiaire.
Aucun signe oculaire n'est pathognomonique.
L'évolution est chronique, bénigne et récurrente.
L'uvéite à HTLV-1 répond bien à la corticothérapie locale ou générale.
Un examen neurologique est obligatoire, à la recherche d'une TSP/HAM.
Elle est à évoquer systématiquement chez un patient originaire des Antilles.

Les uvéites ne sont pas plus fréquentes chez les TSP/HAM que chez les séropositifs asymptomatiques et les signes cliniques oculaires inflammatoires sont identiques [25]. Cependant, au sein des TSP/HAM, les uvéites se rencontrent chez des patients plus jeunes avec un tableau neurologique plus sévère. Chez ces malades, l'uvéite pourrait représenter un facteur de gravité de l'affection neurologique [28, 36]. Le diagnostic d'une uvéite chez un patient porteur du virus HTLV-1 doit conduire à la réalisation d'un examen neurologique à la recherche de signe de TSP/HAM. Cette forme clinique d'uvéite liée au virus HTLV-1 ne s'observe pas chez les patients porteurs d'ATL [23].

Une thyroïdite ou une maladie de Basedow sont fréquemment retrouvées chez les patients porteurs d'une uvéite liée au virus HTLV-1. Dans la série de Mochizuki, 13 % des patients ont des antécédents de maladie de Graves consistant en une hyperthyroïdie biologique et une thyrotoxicose. L'exophtalmie est rarement importante [37]. L'atteinte thyroïdienne précède de quelques mois à quelques années l'uvéite [20, 38]. L'ADN proviral ainsi que le virus HTLV-1 ont été isolés dans le tissu thyroïdien et dans le vitré chez un patient atteint d'une uvéite [39]. Un excès d'hormones thyroïdiennes ou la mise en œuvre du traitement de l'hyperthyroïdie par méthimazole favoriseraient l'augmentation du nombre de cellules infectées par le virus HTLV-1 [37, 38]. Le plus souvent de nature autoimmune, la présence d'une thyroïdite renforce l'hypothèse de l'origine immunitaire de l'uvéite associée au virus HTLV-1. Le rôle des hormones féminines a également été évoqué sur la base d'une fréquence plus élevée des uvéites chez les femmes en âge de procréer entre vingt et vingt-neuf ans et ménopausées entre cinquante et cinquante-neuf ans [26]. Une alvéolite lymphocytaire, asymptomatique tant sur le plan clinique que radiologique, peut également s'associer à une uvéite [40].

Le traitement de l'uvéite liée au virus HTLV-1 est purement symptomatique et repose sur la corticothérapie locale en cas d'atteinte antérieure et générale en cas d'uvéite intermédiaire. Elle est administrée par voie orale à la posologie initiale de 1 mg/kg de prednisone. Elle est débutée uniquement devant une diminution de l'acuité visuelle de plus de deux lignes. Ces uvéites répondent bien au traitement corticoïde local ou systémique. Le contrôle de la réaction inflammatoire est obtenu au bout de quatre à six semaines de traitement [29]. La chirurgie de la cataracte ou d'une membrane épirétinienne n'est pas à l'origine d'une récidive de l'inflammation [24, 41]. Certains accès d'uvéite guérissent spontanément [23].

Les uvéites liées au virus HTLV-1 se traduisent par la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans l'humeur aqueuse. De la même façon que la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide cérébrospinal est un critère diagnostique majeur de la TSP/HAM, la présence d'anticorps anti-HTLV-1 dans la chambre antérieure constitue un des éléments du diagnostic étiologique d'une uvéite liée au virus



HTLV-1 [41, 42]. Le nombre de lymphocytes infectés dans le sang, ainsi que la charge virale sont plus élevés chez les patients atteints d'uvéite [43]. Les cellules présentes dans l'œil sont des lymphocytes essentiellement T [44]. De l'ADN proviral a été mis en évidence dans les cellules inflammatoires de la chambre antérieure, confirmant ainsi la présence dans l'œil de cellules infectées [19, 45]. Des particules virales ont été détectées par microscopie électronique dans des cellules clonées obtenues à partir de cellules présentes dans la chambre antérieure. En l'absence de stimuli, ces cellules produisent de grande quantité de cytokines, en particulier de l'IL-6 à l'origine de la cascade inflammatoire [44, 46]. Une réponse immunologique secondaire à l'antigénicité du virus semble être à l'origine de l'uvéite ; cependant, une atteinte virale directe des différents tissus ne peut être exclue.

VASCULARITE RÉTINIENNE ET INFILTRATION LYMPHOMATEUSE

Les vascularites rétiniennes associées à une infiltration lymphomateuse sont rares (2 %) et ne se rencontrent que chez les patients atteints d'ATL [47]. Au début de la maladie, elles s'observent sous la forme d'infiltrats sous-rétiniens périphériques. Il n'existe pas de douleur, de rougeur oculaire ni de diminution de l'acuité visuelle. Le segment antérieur est calme, il n'existe pas de synéchies postérieures ni d'infiltration de l'iris ou de l'angle iridocornéen. Le fond d'œil ne comporte pas d'anomalie. On constate en revanche, au niveau de la périphérie des deux yeux, des infiltrats sous-rétiniens blanchâtres de forme arrondie ou ovalaire. Ces lésions s'accompagnent de périphlébites visibles sous la forme d'un engainement vasculaire blanchâtre localisé. Il n'existe pas d'hémorragie rétinienne. L'angiographie à la fluorescéine confirme la présence des infiltrats en montrant des zones punctiformes hyperfluorescentes aux séquences précoces avec diffusion aux séquences tardives. Les lésions de vascularite se traduisent par un élargissement du calibre de la veine avec une rétention du colorant au niveau de la paroi et une diffusion de colorant de voisinage. Les lésions s'étendent progressivement au reste de la rétine de façon centripète sous la forme d'une vascularite essentiellement veineuse. Les infiltrats sont plus nombreux, coalescents et intéressent les pôles postérieurs et la totalité de la périphérie des deux yeux. La présence de lésions blanc-jaunâtre intrarétiniennes est notée. En périphérie, les périphlébites sont à l'origine de territoires d'ischémie (fig. 22-6). Il existe également des anomalies de la circulation choroïdienne qui se traduisent en angiographie au vert d'indocyanine par des zones hypofluorecentes [48]. L'atteinte du vitré sous la forme d'une hyalite dense n'est constatée qu'en fin d'évolution. La progression des lésions oculaires s'effectue parallèlement à la dégradation de l'état général et ne peut en aucun cas être enrayée par la chimiothérapie [49]. La destruction de la rétine peut survenir en moins de quinze jours [50]. L'atteinte oculaire représenterait un facteur de mauvais pronostic de l'ATL, d'autant plus péjoratif qu'elle apparaît précocement [51].

Les cellules de type ATL sont retrouvées dans le vitré, la rétine et l'épithélium pigmentaire [48, 50]. Des particules virales HTLV-1 ont pu être mises en évidence dans la rétine [52].

KÉRATOCONJONCTIVITE SÈCHE

Quarante pour cent des patients porteurs du virus HTLV-1 ont une kératoconjonctivite sèche accompagnée d'une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires de grade 3 ou 4 de la classification de Chisholm (fig. 22-7). Les kératoconjonctivites sèches sont deux fois plus fréquentes chez les TSP/HAM (45 %) que chez les séropositifs asymptomatiques (23 %) [25, 53, 54]. La symptomatologie fonctionnelle de la kératoconjonctivite sèche est peu invalidante et il est difficile d'en déterminer précisément le début. Le prurit et l'impression de corps étrangers sont les plaintes les plus fréquentes. Moins de 20 % des kératoconjonctivites sèches s'accompagnent d'une kératite ponctuée superficielle, limitée au tiers inférieur de la cornée [54, 55]. Il n'existe pas de kératite filamenteuse, d'ulcère ou de néovaisseaux cornéens. Une hypergammaglobulinémie polyclonale, portant sur les IgG, ainsi qu'une alvéolite lymphocytaire sont très fréquemment associées à la kératoconjonctivite sèche [55]. D'autres manifestations systémiques peuvent s'associer, en particulier articulaire et thyroïdienne. Cette symptomatologie est compatible avec le diagnostic de syndrome de Sjögren, mais ne s'accompagne pas des anomalies immunologiques habituellement rencontrées au cours de cette maladie. En effet, il n'est pas retrouvé de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles [55, 56]. Le syndrome sec lié au virus HTLV-1 doit être rapproché des syndromes secs observés au cours de l'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite C. Tous deux s'accompagnent d'une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires, mais on ne retrouve pas d'autoanticorps. La mise en évidence du gène *tax* dans les glandes salivaires et lacrymales de souris et dans les glandes salivaires de patients atteints de syndrome de Sjögren auto-immuns primitifs ou secondaires évoque la possible responsabilité d'un rétrovirus ayant des parentés géniques avec le virus HTLV-1 [57, 58].

KÉRATITE INTERSTITIELLE

Décrite pour la première fois en 1996 en Martinique, la kératite interstitielle liée au virus HTLV-1 a ensuite été constatée chez les patients originaires de la Caraïbe, du sud des États-Unis et d'Amérique du Sud [35, 54, 59, 60]. Il n'a pas été rapporté de cas au Japon. Une kératite interstitielle est retrouvée chez 10 % des patients infectés par le virus HTLV-1 [28, 61]. Elle est plus fréquemment observée chez les malades souffrants d'une TSP/HAM que chez les séropositifs asymptomatiques (15 % *versus* 2,6 %). Elle est également retrouvée chez les patients atteints d'ATL [62, 63]. Il s'agit de lésions cornéennes interstitielles antérieures, bilatérales, constituées d'environ une dizaine d'opacités arrondies ou nuageuses, blanchâtres ou grisâtres, séparées par des intervalles clairs ou plus ou moins confluentes. Ces opacités mesurent entre 0,5 mm et 2 mm de diamètre. Elles sont indolores et n'entraînent aucun signe fonctionnel. La sensibilité cornéenne est normale. Elles sont ignorées par le patient et de découverte fortuite. Les opacités sont périphériques et parfois accompagnées de néovaisseaux. L'axe visuel est souvent épargné (fig. 22-8 et 22-9). Il n'y a pas d'ulcération de la cornée. Un amincissement cornéen peut être observé en regard de l'opacification [62]. Une kératite ponctuée superficielle est associée dans 60 % des cas et une kératoconjonctivite sèche dans 55 % des cas. On retrouve des antécédents d'uvéite dans un tiers des cas et 75 % des kératites interstitielles s'accompagnent d'une hypergammaglobulinémie G [63]. Ces lésions ne sont pas sensibles à la corticothérapie locale. À l'image des autres organes touchés lors de l'infection à virus HTLV-1, les lésions de la cornée pourraient être en rapport avec une infiltration lymphoplasmocytaire à l'origine d'une perte de la transparence du tissu cornéen [61, 64]. L'absence de preuve anatomopathologique ne permet pas cependant de l'affirmer. La présence d'opacités et de néovaisseaux de la cornée a également été constatée sur un modèle expérimental d'uvéite induite par HTLV-1 développé chez le lapin [65].

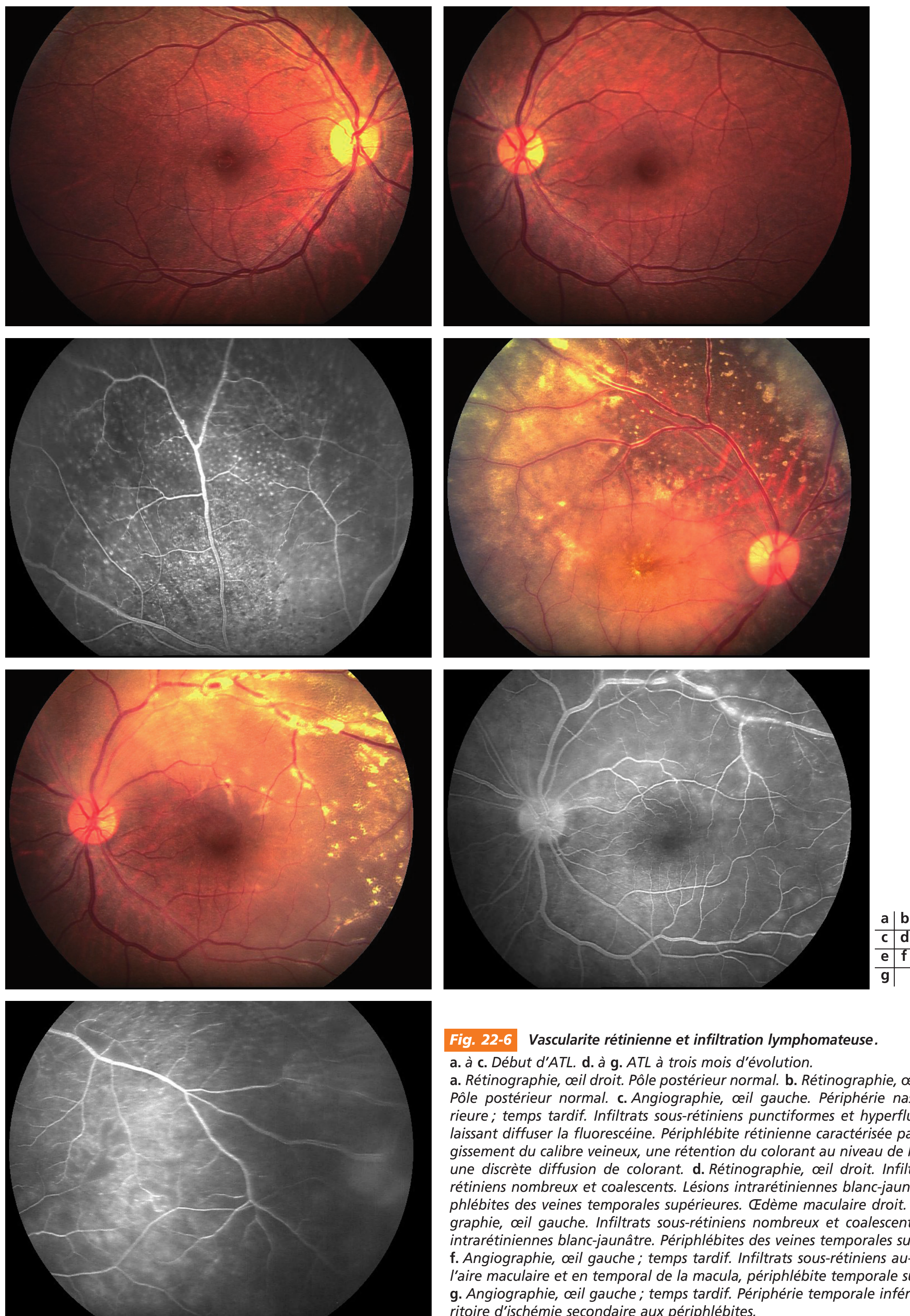
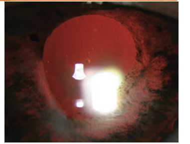


Fig. 22-6 ***Vascularite rétinienne et infiltration lymphomateuse.***

a. *à* **c.** *Début d'ATL.* **d.** *à* **g.** *ATL à trois mois d'évolution.*

a. *Rétinographie, œil droit. Pôle postérieur normal.* **b.** *Rétinographie, œil gauche. Pôle postérieur normal.* **c.** *Angiographie, œil gauche. Périphérie nasale supérieure ; temps tardif. Infiltrats sous-rétiniens punctiformes et hyperfluorescents laissant diffuser la fluorescéine. Périphlébite rétinienne caractérisée par un élargissement du calibre veineux, une rétention du colorant au niveau de la paroi et une discrète diffusion de colorant.* **d.** *Rétinographie, œil droit. Infiltrats sous-rétiniens nombreux et coalescents. Lésions intrarétiniennes blanc-jaunâtre. Périphlébites des veines temporales supérieures. Œdème maculaire droit.* **e.** *Rétinographie, œil gauche. Infiltrats sous-rétiniens nombreux et coalescents. Lésions intrarétiniennes blanc-jaunâtre. Périphlébites des veines temporales supérieures.* **f.** *Angiographie, œil gauche ; temps tardif. Infiltrats sous-rétiniens au-dessus de l'aire maculaire et en temporal de la macula, périphlébite temporale supérieure.* **g.** *Angiographie, œil gauche ; temps tardif. Périphérie temporale inférieure, territoire d'ischémie secondaire aux périphlébites.*



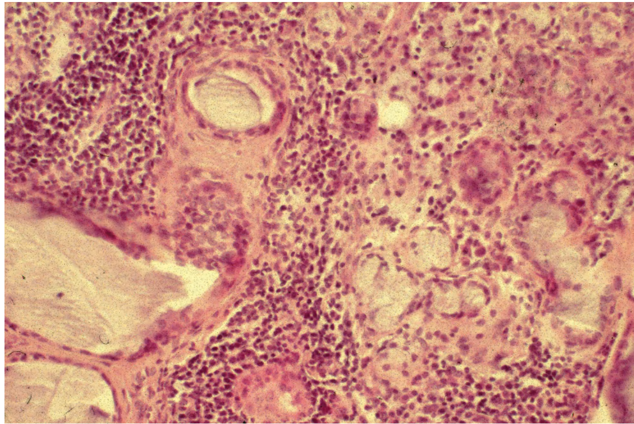


Fig. 22-7 ***Biopsie de glandes salivaires accessoires.*** *Infiltration lymphoplasmocytaire de stade 4 de la classification de Chisholm.*

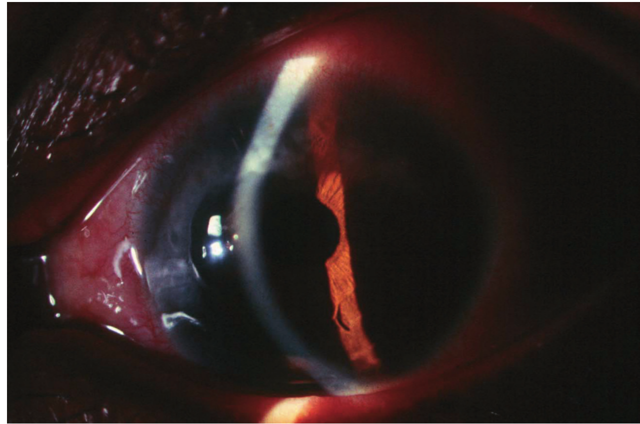


Fig. 22-9 ***Kératite interstitielle.*** *Lésions cornéennes interstitielles antérieures, constituées d'opacités arrondies ou nuageuses, blanchâtres et périphériques. Néovaisseaux cornéens.*

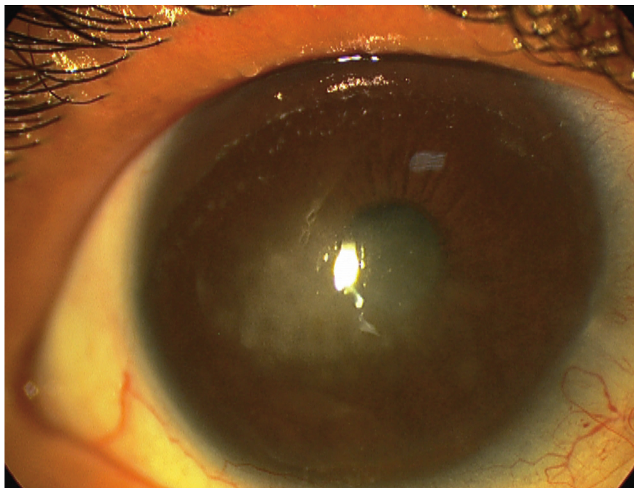


Fig. 22-8 ***Kératite interstitielle.*** *Lésions cornéennes interstitielles antérieures, constituées d'opacités arrondies, blanchâtres et confluentes. Absence de kératoconjonctivite sèche et de kératite ponctuée superficielle.*

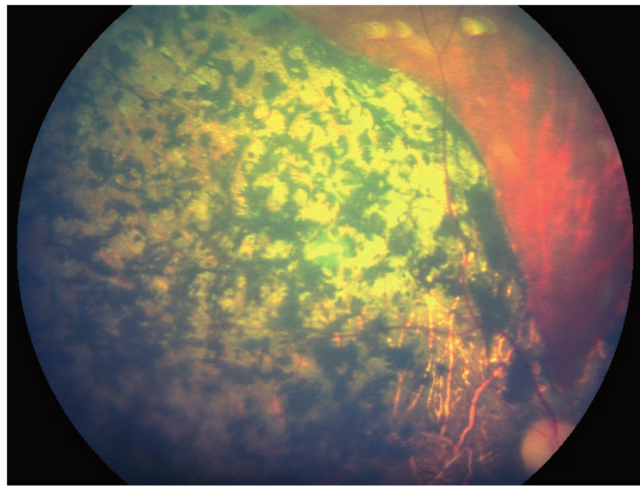


Fig. 22-10 ***Lésions de l'épithélium pigmentaire.*** *Vaste territoire d'atrophie choriorétinienne temporal. Zone de rétine nasale saine.*

LÉSION DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

Les lésions de l'épithélium pigmentaire s'observent chez les séropositifs ou les patients atteints de TSP/HAM, quelle que soit la zone endémique [25, 54, 66-69]. Elles apparaissent en dehors de toute affection oculaire héréditaire ou intoxication médicamenteuse. Il s'agit d'anomalies de la répartition du pigment rétinien, sous la forme d'amas pigmentés noirs, plus ou moins ramifiés et répartis en groupes au sein de plages d'hypopigmentation. Ces modifications, habituellement bilatérales, intéressent la moyenne périphérie sur 360° ou certains secteurs de la rétine. Les vaisseaux rétiniens sont grêles, en particulier les artères filiformes. Les papilles sont pâles. Les lésions s'accompagnent d'une héméralopie, d'un rétrécissement concentrique ou d'une amputation localisée du champ visuel et d'altérations de l'électrorétinogramme [66]. Les formes les plus sévères se caractérisent par une atrophie choriorétinienne étendue (fig. 22-10 et 22-11). Cette dégénérescence tapétorétinienne dif-

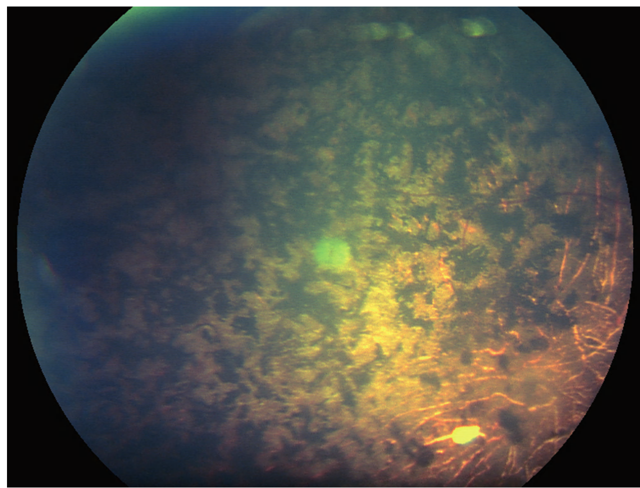


Fig. 22-11 ***Lésions de l'épithélium pigmentaire.*** *Atrophie choriorétinienne totale.*

fuse ou sectorielle se rencontre plus fréquemment chez les TSP/HAM et rappelle les syndromes neurologiques (dégénérescences spinocérébelleuses…) qui comportent un aspect de rétinopathie pigmentaire typique ou atypique, mais aussi certaines pseudorétinopathies pigmentaires secondaires à des infections virales acquises (rubéole, herpès, poliomyélite, cytomégalovirus…) capables de simuler un tableau de rétinopathie pigmentaire hérédodégénérative. Le tropisme du virus HTLV-1 pour l'épithélium pigmentaire de la rétine, véritable réservoir de virus, pourrait être à l'origine des différentes lésions oculaires [52, 70].

AUTRES ATTEINTES OCULAIRES

En marge des uvéites, vascularites rétiniennes, kératoconjonctivites sèches et kératites interstitielles qui sont bien documentées, d'autres atteintes oculaires liées à l'infection par le virus HTLV-1 ont été décrites [71]. Elles sont exposées dans le tableau 22-II. Outre les infections opportunistes, comme on les rencontre dans les autres types de leucémies, une infiltration lymphomateuse peut être observée au niveau de la conjonctive, des paupières, de l'orbite et des sinus [72-74].

Tableau 22-II – Manifestations oculaires liées au virus HTLV-1.

	Séropositifs	TSP/ HAM	ATL
Kératoconjonctivite sèche	+	+	–
Uvéite	+	+	+
Kératite interstitielle	+	+	+
Vascularite rétinienne	+	+	+
Ophtalmopathie thyroïdienne	+	+	–
Altération de l'épithélium pigmentaire rétinien	+	+	–
Nodule cotonneux	–	+	+
Hémorragie rétinienne	–	+	+
Neuropathie optique	–	+	+
Épisclérite	–	–	+
Infiltrats leucémiques cornéens	–	–	+
Ulcération cornéenne périphérique	–	–	+
Rétinite à cytomégalovirus	–	–	+
Nécrose rétinienne	–	–	+
Lymphome conjonctival	–	–	+
Lymphome intraoculaire	–	–	+
Lymphome palpébral	–	–	+
Lymphome orbitaire	–	–	+

TSP/HAM, *Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy* ; ATL, *Adult T-cell Leukemia*.

Manifestations neurologiques et hématologiques

PARAPARÉSIE SPASTIQUE TROPICALE/MYÉLOPATHIE ASSOCIÉE AU HTLV-1

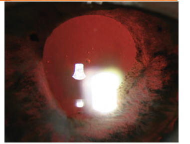
C'est au cours de l'année 1985, en Martinique, qu'a pu être établie la responsabilité du virus HTLV-1 chez des patients atteints de TSP/HAM (*Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy*) [5]. Au Japon, la fréquence de la TSP/HAM chez les séropositifs est de 0,07 % à 0,25 %. Elle semble nettement supérieure dans le bassin caraïbéen : environ 2 % à 4 % [75]. Dans la majorité des cas, le tableau neurologique observé est celui d'une paraparésie spastique progressive associée à des troubles génitosphinctériens. Les femmes sont atteintes de façon prépondérante (78 %) [36]. L'âge moyen de début se situe peu après quarante ans. La période d'incubation semble être très longue dans les cas de transmission mère-enfant et, au contraire, plus courte (six mois à trois ans) dans les contaminations post-transfusionnelles [76].

Le début est insidieux, sans prodromes ni facteurs déclenchants. Les symptômes initiaux quasiment constants sont les troubles de la marche et la faiblesse des membres inférieurs. Précédant les troubles moteurs ou associés à ceux-ci, des phénomènes douloureux à types de rachialgies, sciatalgies, cruralgies, myalgies et arthralgies sont très fréquents. Les troubles urinaires, sous forme de pollakiurie, dysurie et mictions impérieuses, sont également rencontrés à cette phase initiale et peuvent rester isolés pendant plusieurs années. L'impuissance est fréquente et précoce chez l'homme. Lorsque la paraplégie est constituée, le tableau est dominé par le handicap moteur et les troubles urinaires. Le handicap moteur associe des éléments spastiques et déficitaires. Le déficit est bilatéral, le plus souvent asymétrique, et prédomine aux racines des membres inférieurs. La marche est constamment spastique. Les réflexes ostéotendineux sont pyramidaux. Les troubles sensitifs sont discrets. Il peut exister une hypoesthésie superficielle des membres inférieurs à prédominance distale et à limite supérieure plus ou moins nette, en rapport avec une neuropathie périphérique associée. Il n'existe ni douleur fulgurante, ni trouble sensitif profond. Les troubles génitosphinctériens sont constants. Ils sont en rapport avec une vessie spastique et posent de difficiles problèmes thérapeutiques. Ces symptômes urinaires s'aggravent progressivement et peuvent aboutir à une incontinence ou une rétention urinaire sévère. Ils représentent une gêne considérable pour le malade [77]. La maladie évolue progressivement. La moitié des patients se déplace avec une canne, avec deux cannes ou est confinée à une chaise roulante respectivement au bout de six, treize et vingt et une années d'évolution de la maladie [36]. Un âge de début après cinquante ans ainsi qu'une charge provirale élevée augurent d'une progression plus rapide et d'un handicap plus sévère [78].

La numération-formule sanguine ne montre pas d'anomalies. La sérologie HTLV-1 est toujours positive. Une synthèse intrathécale d'IgG et la présence d'un haut titre d'anticorps anti-HTLV-1 dans le liquide cérébrospinal sont constantes. L'imagerie par résonance magnétique de l'encéphale montre des hypersignaux de petite taille dans la substance blanche périventriculaire en séquences T2. L'imagerie de la moelle épinière montre souvent une moelle dorsale atrophique (fig. 22-12). Une alvéolite lymphocytaire, le plus souvent latente et asymptomatique tant sur le plan clinique que radiologique, est fréquemment associée à la TSP/HAM (80 %) ainsi qu'une atteinte inflammatoire du muscle squelettique.

Aucun des différents traitements jusqu'à présent évalués (corticothérapie, vitamine C à fortes doses, immunosuppresseurs, antirétroviraux, échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses à fortes doses…) n'a fait la preuve d'une efficacité reproductible et durable [79]. Les traitements symptomatiques, dont la rééducation, sont les seuls utilisables et efficaces.

Les TSP/HAM ne se compliquent pas d'infections opportunistes ou d'atteintes néoplasiques générales ou oculaires.



LEUCÉMIE-LYMPHOME T DE L'ADULTE

La leucémie-lymphome T de l'adulte (ATL, *Adult T-cell Leukemia*) est une prolifération lymphoïde maligne de lymphocytes matures $CD4^+$ activés. L'incidence de l'ATL est de deux à quatre nouveaux cas pour 100 000 personnes par an. Ainsi, une faible proportion d'individus infectés par le virus HTLV-1 (moins de 5 %) développe une ATL [64]. L'âge de début est plus précoce aux Antilles (quarante ans) qu'au Japon (soixante ans). Quatre formes cliniques sont décrites : deux formes leucémiques, qui comprennent une forme aiguë (50 % des cas) et une forme chronique (20 %), une forme subaiguë dite « *smoldering* » (5 %) et enfin une forme lymphomateuse non leucémique (25 %) [80]. L'hyperlymphocytose s'accompagne de la présence de cellules lymphoïdes anormales qui possèdent un noyau multilobé, bilobé ou incisé (fig. 22-13). Ces cellules lymphoïdes leucémiques sont de type mature activé avec un phénotype *helper* ($CD4^+CD8^-$). Une hypercalcémie est observée chez plus de la moitié des patients. Les taux d'uricémie, de lacticodéshydrogénase et de phosphatase alcaline sont augmentés. La forme aiguë se caractérise par la survenue d'adénopathies périphériques, d'une hépato-splénomégalie et de lésions cutanées à type de tumeurs, ulcères, nodules, rashs maculopapuleux et érythèmes diffus. Dans la forme chronique, il y a peu ou pas de manifestations cliniques, mais plus de 10 % de cellules leucémiques circulantes. Ces formes chroniques peuvent rester stables pendant plusieurs mois ou années avant d'évoluer vers une forme aiguë. La forme subaiguë se manifeste essentiellement par des lésions cutanées, peu ou pas d'adénopathies, quelques très rares cellules leucémiques circulantes et une calcémie normale. La forme lymphomateuse est caractérisée par des localisations tissulaires, en particulier ganglionnaires, et par l'absence de cellules leucémiques circulantes.

En raison de la résistance intrinsèque des cellules leucémiques aux chimiothérapies conventionnelles, l'ATL est de très mauvais pronostic. La médiane de survie est de six mois pour la forme aiguë et de douze mois pour la forme lymphomateuse [9, 81]. L'atteinte pulmonaire est très fréquente et souvent responsable du décès. Il peut s'agir d'une infiltration leucémique régressant sous chimiothérapie ou, plus fréquemment, d'infections opportunistes à *Pneumocystis jiroveci*, cytomégalovirus ou cryptocoques.

L'intégration du provirus HTLV-1 est monoclonale dans les ATL, alors qu'elle est polyclonale dans les cellules lymphoïdes du sang périphérique dans les TSP/HAM.

Les ATL peuvent se compliquer d'infections opportunistes ou d'atteintes néoplasiques générales ou oculaires.



Fig. 22-12 ***TSP/HAM.*** *IRM de la moelle épinière. Coupe sagittale en pondération T2 qui montre une atrophie diffuse de la moelle cervico-thoracique prédominant au niveau thoracique bas.*

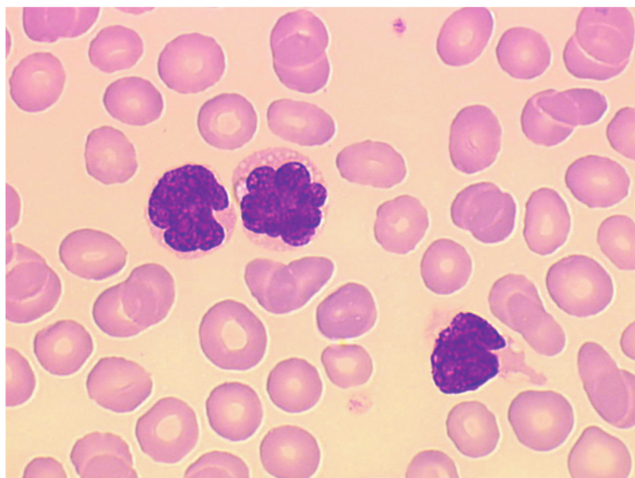


Fig. 22-13 ***Cellules ATL.*** *Cellules lymphoïdes leucémiques qui possèdent un noyau multilobé.*

Tableau 22-III – Maladies associées au virus HTLV-1.

Maladies inflammatoires	TSP/HAM Uvéite Arthopathie Syndrome de Sjögren Polymyosite Thyroïdite Pneumopathie
Affections malignes	ATL Lymphome cutané T
Complications infectieuses	*Strongyloides stercoralis* (anguillule) Gale Dermatite infectieuse Tuberculose Lèpre

TSP/HAM, *Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1-Associated Myelopathy* ; ATL, *Adult T-cell Leukemia*.

AUTRES MALADIES ASSOCIÉES AU VIRUS HTLV-1

La responsabilité du virus HTLV-1 dans ces autres manifestations repose sur des arguments épidémiologiques et biologiques. Elles peuvent être classées en trois catégories : les affections malignes, les maladies inflammatoires et les complications infectieuses [4, 9]. Elles sont répertoriées dans le tableau 22-III. Certaines complications se rencontrent chez un même patient et suggèrent qu'elles partagent un mécanisme physiopathologique commun, comme par exemple une uvéite et une TSP/HAM.

CONCLUSION

Les deux principaux rétrovirus humains le VIH-1 et le HTLV-1 présentent des similitudes dans leur répartition géographique, leur mode de transmission et leur tropisme lymphocytaire. Ils diffèrent néanmoins dans leurs atteintes ophtalmiques. Les lésions oculaires induites par l'infection par HTLV-1 sont par ordre de fréquence décroissante : les kératoconjonctivites sèches, les uvéites et les kératites interstitielles. L'infection par le rétrovirus HTLV-1 doit être évoquée chez des patients originaires ou ayant vécu dans une zone d'endémie, telles que Caraïbes, Afrique centrale, Amérique du Sud et Japon. Elle doit l'être également chez les patients qui ont été transfusés avant la mise en place du dépistage systématique chez les donneurs de sang. Bien que l'épidémiologie moléculaire du virus HTLV-1 soit voisine d'une zone d'endémie à une autre, il existe une variabilité du phénotype de la maladie en fonction de la région, comme l'illustre la fréquence des vascularites au Japon et des kératites interstitielles dans la Caraïbe et en Amérique du Sud. L'atteinte inflammatoire du globe oculaire, comme l'atteinte des glandes exocrines et endocrines, des poumons, des muscles et des articulations représentent les différentes modalités d'expression d'une maladie systémique induite par le virus HTLV-1. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer si ces lésions résultent d'une infection virale directe ou si elles sont la cause d'une réaction immunologique. Cependant, l'infiltration lymphoplasmocytaire de ces différents organes, une réponse thérapeutique favorable à la corticothérapie locale ou générale ainsi que la présentation clinique plurisystémique plaident en faveur d'un mécanisme dysimmunitaire dans les lésions oculaires.

L'affection oculaire étant souvent asymptomatique au début et pouvant par la suite se développer, un examen ophtalmologique systématique et régulier des patients séropositifs est recommandé.

Bibliographie

[1] Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF *et al*. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* USA 1980, *77* : 7415-7419.

[2] Gallo RC, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of human T-cell leukaemia-lymphoma virus. *Lancet* 1983, *2* : 962-963.

[3] De Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, *13* : 191-198.

[4] Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S *et al*. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007, *7* : 266-281.

[5] Gessain A, Barin F, Vernant J-C *et al*. Antibodies to human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985, *2* : 407-411.

[6] Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K *et al*. Adult T-cell leukemia in Japan. *In* : Seno S, Takaku K, Irino S (ed.). *Topics in hematology: proceedings of the 16th International Congress of Hematology, Kyoto, September 5-11, 1976*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1977 : 73-77.

[7] De Thé G, Bomfort R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993, *9* : 381-386.

[8] Gessain A. Virological aspects of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy and HTLV-I infection. *J Neurovirol* 1996, *5* : 299-306.

[9] Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999, *353* : 1951-1958.

[10] Hu CY, Lin MT, Yang YC *et al*. Familial transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma or HTLV-1-associated myelopathy. *J Formos Med Assoc* 1998, *97* : 101-105.

[11] Brézin A, Gout O, Gessain A *et al*. Uveitis associated with post-transfusional human T-lymphotropic virus type 1. *Lancet* 1995, *345* : 13.

[12] Osame M, Janssen R, Kubota H *et al*. Nationwide survey of HTLV-I associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. Ann Neurol 1990, *28* : 50-56.

[13] Beilke MA. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated uveitis in an African American. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 104-105.

[14] Kajiyama W, Kashiwagi S. Seroepidemiology of HTLV-1 in Japan. *In* : Roman GC, Vernant JC, Osame M. *HTLV-I and the nervous system*. Alan R. Liss, New York, 1989 : 495-501.

[15] Monplaisir N, Valette I, Dezaphy Y *et al*. Blood transfusion and HTLV-1 infection in Martinique. *In* : Roman G-C, Vernant J-C, Osame M. *HTLV-1 and the nervous system*. Alan R. Liss, New York, 1989 : 533-539.

[16] Schaffar-Deshayes L, Chavance M, Monplaisir N *et al*. Antibodies to HTLV-I p24 in sera of blood donors, elderly people and patients with hemopoietic diseases in France and in French West Indies. *Int J Canc* 1984, *34* : 667-670.

[17] Shtalrid M, Shvidel L, Korenfeld R *et al*. HTLV-1 associated adult T-cell leukemia/lymphoma in Israel: report of two patients of Romanian origin. *Haematologica* 2005, *90* : ECR 13.

[18] Courouce AM, Pillonel T, Lemaire JM *et al*. Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. *AIDS* 1993, *7* : 841-847.

[19] Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K *et al*. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. Jpn J Cancer Res 1992, *83* : 236-239.

[20] Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K *et al*. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 123-129.

[21] Ohba N, Nakao K, Isashiki Y *et al*. A multicenter case-control study of HTLV-I associated uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 1994, *38* : 162-167.

[22] Ohba N, Nakao K, Isashiki Y *et al*. Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. *Jpn J Ophthalmol* 1994, *38* : 168-174.

[23] Nakao K, Ohba N, Nakagawa M *et al*. Clinical course of HTLV-I associated uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 404-409.

[24] Takahashi T, Takase H, Urano T *et al*. Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 235-241.

[25] Merle H, Cabre P, Olindo S *et al*. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in Martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 190-195.

[26] Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S *et al*. Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 156-163.

[27] Nakao K, Ohba N. Clinical features of HTLV-I associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 274-279.

[28] Merle H, Smadja D, Le Hoang P *et al*. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection. A clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1996, *40* : 260-270.

[29] Mochizuki M, Ono A, Ikeda E *et al*. HTLV-I uveitis. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996, *13* : 50-56.

[30] Merle H, Smadja D, Vernant J-C. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *J Neuro Ophthalmol* 1996, *16* : 68-69.

[31] Sakurai T, Yukawa E, Hara Y *et al*. Indocyanine green angiography in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1 uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002, *240* : 101-105.

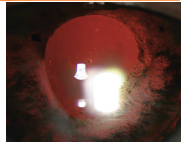
[32] Hayasaka S, Takatori Y, Noda S *et al*. Retinal vasculitis in a mother and her son with human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 566-567.

[33] Merle H, Smadja D, Béra O *et al*. Uveitis-optic and papillitis in association with HTLV-1 associated myelopathy. *Ann Ophthalmol* 1997, *29* : 258-261.

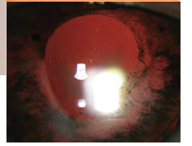
[34] Yukawa E, Urano T, Nakahara M *et al*. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with human T-lymphotropic virus type 1 uveitis. *Curr Eye Res* 2006, *31* : 37-42.

[35] Buggage RR. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 420-425.

[36] Olindo S, Cabre P, Lézin A *et al*. Natural history of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. A 14-year follow-up study. *Arch Neurol* 2006, *63* : 1560-1566.



[37] Sarui H, Sano A, Maruyama T *et al*. Severe Graves ophthalmopathy accompanied by HTLV-1-associated uveitis (HAU) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis: a case report and a review of the literature of HAU with Graves disease. *Am J Med Sci* 2002, *324* : 109-114.
[38] Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T *et al*. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves'disease. *Br J Ophthalmol* 1994, *78* : 163-166.
[39] Kubonishi I, Kubota T, Sawada T *et al*. An HTLV-I carrier with Graves'disease followed by uveitis: isolation of HTLV-I from thyroid tissue. *Int J Hematol* 1997, *66* : 233-237.
[40] Sugimoto M, Mita S, Tokunaga M *et al*. Pulmonary involvement in human T-cell lymphotropic virus type-I uveitis: T-lymphocytosis and high proviral DNA load in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respi J* 1993, *6* : 938-943.
[41] Merle H, Béra O, Smadja D *et al*. Intérêt de la détection par méthode immuno-enzymatique (ELISA) des anticorps anti-HTLV-I dans l'humeur aqueuse. *Ophtalmologie* 1996, *10* : 226-228.
[42] Nakao K, Ohba N, Matsumoto M. Non infectious anterior uveitis in patients infected with Human T-Lymphotropic Virus Type I. *Jpn J Ophthalmol* 1989, *33* : 472-481.
[43] Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K *et al*. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 270-276.
[44] Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K *et al*. Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T cell leukemia virus type 1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type 1 infected cells and constitutive expression of viral and interleukin 6 messenger ribonucleic acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, *38* : 676-689.
[45] Ono A, Ikeda E, Mochizuki M *et al*. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Grave's disease and disease activities. *Jpn J Cancer Res* 1998, *89* : 608-614.
[46] Sagawa K, Mochizuki M, Masuoda K *et al*. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis: detection of HTLV-I infected T-cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest* 1995, *95* : 852-858.
[47] Shibata K, Shimamoto Y, Nishimura T *et al*. Ocular manifestations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Hematol* 1997, *74* : 163-168.
[48] Hirata A, Miyazaki T, Tanihara H. Intraocular infiltration of adult T-cell leukemia. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 616-618.
[49] Merle H, Donnio A, Gonin C *et al*. Retinal Vasculitis caused by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 2005, *49* : 41-45.
[50] Kumar SR, Gill PS, Wagner DG *et al*. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated retinal lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 954-959.
[51] Khono T, Uchida H, Inomata H *et al*. Ocular manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ophthalmology* 1993, *100* : 1794-1799.
[52] Levy-Clarke GA, Buggage RR, Shen D *et al*. Human T-cell lymphotropic virus type-1 associated T-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. *Ophthalmology* 2002, *109* : 1717-1722.
[53] Pinheiro SR, Martins-Filho OA, Ribas JG *et al*. Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 811-815.
[54] Yamamoto JH, Segurade AA, Hirata CE *et al*. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in Sao Paulo, Brazil. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 513-517.
[55] Merle H, Cabre P, Smadja D *et al*. Sicca syndrome and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 509-512.
[56] Cartier R, Castillo C, Cea M *et al*. Chronic dacryosialadenitis in HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, *58* : 244-246.
[57] Green JE, Hinrichs SH, Vogel J *et al*. Exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in HTLV-I tax transgenic mice. *Nature* 1989, *341* : 72-74.
[58] Mariette X, Agbalika F, Daniel MT *et al*. Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993, *36* : 1423-1428.
[59] Branco CB, Chamon W, Belfort R *et al*. New corneal findings in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 950-951.
[60] Merle H, Cabre P, Merle S *et al*. New corneal findings in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection (correspondence). *Am J Ophthalmol* 2001, *6* : 951.
[61] Merle H, Cabre P, Merle S *et al*. A description of human T-lymphotropic virus type I-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. *Am J Ophthalmol* 2001, *3* : 305-308.
[62] Buggage RR, Levy-Clarke GA, Smith JA. New corneal findings in Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 infection. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 309-313.
[63] Patronas M, Smith JA, Levy-Clarke GA *et al*. Hypergammaglobulinemia and corneal opacities in patients with human T-cell lymphotropic virus type-1. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 1088-1089.
[64] Tajima K, The T- and B-cell malignancy study group and co-authors. The fourth nationwide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* 1990, *45* : 237.
[65] Fukushima A, Ueno H, Taguchi H *et al*. HTLV-I uveitis in a rabbit. *Ocul Immunol Inflamm* 1993, *1* : 275-281.
[66] Nakao K, Ohba N, Isashiki M *et al*. Pigmentary retinal degeneration in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Jpn J Ophthalmol* 1989, *33* : 383-391.
[67] Nakao K, Matsumoto M, Ohba N. Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with ocular disorders. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 76-78.
[68] Ohba N, Nakao K, Isashiki Y. HTLV-I associated retinochoroidal degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 1996, *40* : 71-78.
[69] Uto M, Nakao K, Ohba N. HTLV-1 infection, Sjögren's syndrome and retinal degeneration: a new syndrome? *In* : Shimizu K (ed.). *Current aspects in ophthalmology: proceedings of the XIII Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Kyoto, May 12-17, 1991*. Elsevier, 1992 : 789-791.
[70] Liu B, Li Z, Mahesh SP *et al*. HTLV-1 infection of human retinal pigment epithelial cells and inhibition of viral infection by an antibody to ICAM-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, *47* : 1510-1515.
[71] Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M *et al*. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol* 1989, *33* : 1-12.
[72] Buggage RR, Smith JA, Shen DF *et al*. Conjunctival T-cell lymphoma caused by human T-cell lymphotropic virus infection. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 381-383.
[73] Lauer SA, Fischer J, Jones J *et al*. Orbital T-cell lymphoma in human T-cell leukemia virus-I infection. *Ophthalmology* 1988, *95* : 110-115.
[74] Yoshikawa T, Ogata N, Takahashi K *et al*. Bilateral orbital tumor as initial presenting sign in Human T-cell leukemia virus-1 associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 327-329.
[75] Kaplan JE, Osame M, Kubota H *et al*. The risk of development of HTLV-I associated myelopathy tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acq Immun Def Synd* 1990, *3* : 1096-1101.
[76] Osame M, Usuku K, Izumo S *et al*. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986, *1* : 1031-1032.
[77] Imamura A. Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1994, *85* : 1106-1115.
[78] Olindo S, Lézin A, Cabre P *et al*. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: A marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005, *237* : 53-59.
[79] Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992, *117* : 933-946.
[80] Shimoyama M and members of the Lymphoma study group (1984-1987). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol* 1991, *79* : 428-437.
[81] Plumelle Y, Pascaline N, Nguyen D *et al*. Adult T-cell leukemia-lymphoma: a clinico-pathologic study of twenty-six patients from Martinique. *Hematol Pathol* 1993, *7* : 251-262.



CHAPITRE 23

Œil et virus de la chorioméningite lymphocytaire

A. P. BRÉZIN

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV, *Lymphocytic Choriomeningitis Virus*) est un arénavirus à ARN simple brin, de répartition quasiment cosmopolite, dont le réservoir est constitué de rongeurs. L'hôte naturel habituel est la souris domestique, ou souris commune (*Mus musculus*), chez laquelle la transmission est principalement verticale par contamination *in utero* [1]. D'autres rongeurs, tels que les hamsters domestiques, peuvent également être des réservoirs du virus. Les infections transmises par les souris aux hommes surviennent généralement dans des contextes d'habitats dégradés. Les personnels de laboratoire au contact de souris ou de hamsters sont également à risque d'infection. La transmission à l'homme a lieu par contact direct avec l'urine, la salive ou les excréments de souris infectées, par la consommation d'aliments souillés, par voie aérienne (aérosols contaminés) et, occasionnellement, par morsure par un animal infecté. Des cas récents de transmission du LCMV à l'occasion de transplantations d'organes ont également été rapportés.

Manifestations générales de l'infection par le LCMV

L'infection est asymptomatique dans environ un tiers des cas. Parmi les cas symptomatiques, la moitié est caractérisée par des méningites ou des méningoencéphalites. De rares myélites transverses et des syndromes de Guillain-Barré ont également été rapportés. La maladie peut également avoir une présentation fébrile concomitante de la phase virémique, avec leucopénie et thrombopénie.

Infection congénitale

MANIFESTATIONS EXTRAOCULAIRES DES INFECTIONS CONGÉNITALES

L'infection congénitale par le LCMV est une cause très probablement sous-estimée de morbidité liée aux infections survenues *in utero* [2]. À ce jour, seule une cinquantaine de cas a été rapportée dans la littérature internationale [3]. La transmission fœtale survient lors de la virémie maternelle. Comme pour la plupart des infections congénitales, les manifestations sont d'autant plus sévères que la survenue de l'infection est précoce au cours de la gestation. Les manifestations extraoculaires les plus fréquentes de l'infection congénitale sont l'hydrocéphalie ou la microcéphalie, avec présence de calcifications intracrâniennes sur les examens de neuro-imagerie (fig. 23-1a). Les autres manifestations systémiques évoquant une infection congénitale sont rares : méningites néonatales, hépatosplénomégalie et anomalies cardiaques. Le retentissement neurologique de l'infection congénitale est de plus en plus manifeste au cours de la croissance des sujets atteints. Les conséquences de l'infection comportent des retards mentaux, des paralysies cérébrales et des épisodes comitiaux.

MANIFESTATIONS OCULAIRES DES INFECTIONS CONGÉNITALES

Les atteintes ophtalmiques liées à LCMV sont caractérisées par des cicatrices choriorétiniennes, le plus souvent bilatérales, dont la localisation est périphérique et/ou maculaire (fig. 23-1b) [4]. Des cas avec cicatrices extensives ont été associés à des atrophies optiques, à des cataractes congénitales et à des microphtalmies. Le retentissement fonctionnel visuel des lésions choriorétiniennes est généralement sévère, avec pour conséquences fréquentes des ésotropies ou exotropies, ainsi que des nystagmus [5].

Deux cas d'atteintes oculaires pseudotoxoplasmiques non associées à des manifestations neurologiques ont été rapportés [6] (fig. 23-2). Dans ces deux cas, l'origine congénitale ou acquise de l'infection était indéterminée.

Diagnostic

Des tests par immunofluorescence et par *western blot* sont disponibles dans des laboratoires spécialisés de virologie pour la détection d'IgM et d'IgG sériques anti-LCMV.

Les atteintes neurologiques s'accompagnent d'une méningite lymphocytaire, avec hyperprotéinorachie minime ou modérée.

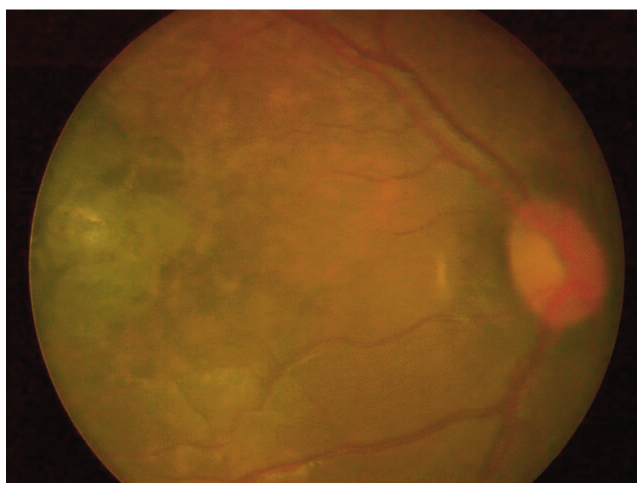
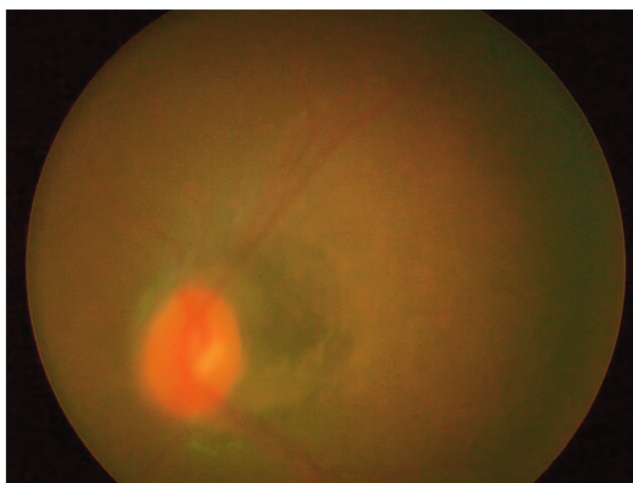




Fig. 23-1 ***Infection congénitale à LCMV.*** **a.** *Scanner cérébral : calcifications cérébrales.* **b.** *Fond d'œil néonatal : cicatrices choriorétiniennes bilatérales. Œil droit : lésion maculaire s'étendant vers la périphérie. Œil gauche : lésion péripapillaire (d'autres lésions périphériques non photographiées sont également présentes).*

a | b1 | b2

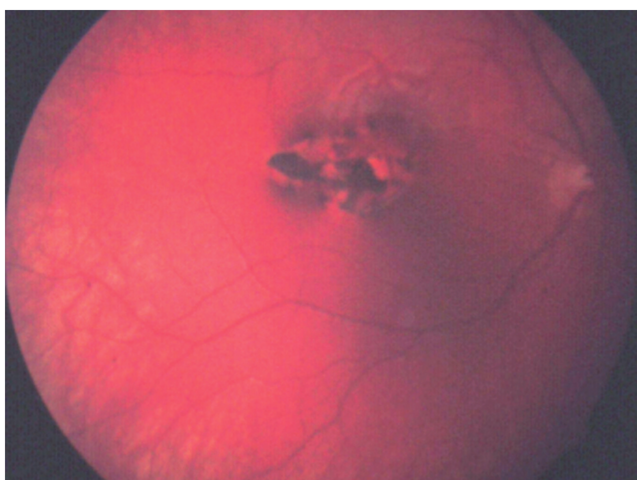


Fig. 23-2 ***Infection à LCMV d'origine indéterminée.*** *Cicatrice « pseudotoxoplasmique » maculaire unilatérale.*

Traitement

Aucune thérapeutique curative n'est disponible : le traitement se résume à la prise en charge du handicap résultant de l'infection.

Des recommandations préventives, conseillant aux femmes enceintes d'éviter les contacts avec les rongeurs — en particulier les hamsters, potentiels excréteurs chroniques asymptomatiques de LCMV —, devraient être données.

Bibliographie

[1] Rousseau M-C, Saron M-F, Brouqui P *et al*. Lymphocytic choriomeningitis virus in southern France: four case reports and a review of the literature. *Eur J Epidemiol* 1997, *13* : 817-823.

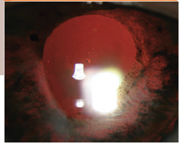
[2] Mets MB, Barton LL, Khan AS *et al*. Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 209-215.

[3] Mets MB, Chhabra MS. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol* 2008, *53* : 95-111.

[4] Bechtel RT, Haught KA, Mets MB. Lymphocytic choriomeningitis virus: a new addition to the TORCH evaluation. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 680-681.

[5] Wright R, Johnson D, Neumann M *et al*. Congenital choriomeningitis virus syndrome: a disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997, *100* : e9.

[6] Brézin AP, Thulliez P, Cisneros B *et al*. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 245-247.



Chapitre 24

Virus West Nile Virus chikungunya et œil

J.-B. Daudin

Œil et virus West Nile

Épidémiologie

Le virus West Nile est un virus enveloppé à ARN simple brin du genre Flavivirus, dont font partie le virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune ou encore le virus de l'encéphalite japonaise. Son nom provient du district West Nile en Ouganda, où il a été isolé pour la première fois en 1937 chez une femme souffrant d'une forte fièvre. Il a ensuite été détecté chez des hommes, des oiseaux, et des moustiques en Egypte au début des années cinquante. Il a depuis été retrouvé chez l'homme ou l'animal dans de nombreux pays. Il touche l'homme de façon sporadique ou épidémique. Des cas humains de fièvre à virus West Nile ont été rapportés en Afrique, au Moyen-Orient, en Inde, en Europe — épidémies en Roumanie en 1996 : cinq cents personnes furent infectées, avec une mortalité de 10 % — et, plus récemment, sur le continent américain, où une première épidémie s'est déclarée dans la ville de New York en 1999 (soixante-deux cas dont sept décès). En 2002, le virus s'est considérablement répandu aux États-Unis, touchant quatre mille cent cinquante-six personnes dans quarante-quatre États et faisant deux cent quatre-vingt-quatre décès. Il s'agit de la plus grande épidémie répertoriée à ce jour. Le bilan humain reste lourd en 2007, avec trois mille six cent trente cas confirmés dont mille deux cent dix-sept formes neurologiques (33,5 %) et cent vingt-quatre décès (3,4 %). En France, les premiers cas humains et équins ont été diagnostiqués au début des années soixante. Le virus est réapparu chez des chevaux en Camargue en 2000 et sept cas humains ont été recensés en 2003 dans le Var. En 2008, des cas humains et équins ont été rapportés en Italie, en Roumanie et en Hongrie [1].

Écologie et transmission chez l'homme

L'infection à virus West Nile est une zoonose, le plus souvent transmise à l'homme par piqûre de moustiques, principalement ceux du genre *Culex*, avec comme réservoir principal du virus les oiseaux migrateurs, qui jouent un rôle crucial dans la dissémination du virus en permettant le passage du virus West Nile de l'Afrique aux zones tempérées d'Europe et d'Asie au printemps. Là, les moustiques présents s'infectent lors de repas de sang sur ces oiseaux et perpétuent localement le cycle moustiques-oiseaux. Tous les facteurs favorisant la pullulation des moustiques vecteurs (pluies abondantes, irrigation…) sont susceptibles d'augmenter l'incidence de la fièvre à virus West Nile dans les régions où le virus circule. Les mammifères sont considérés comme des hôtes accidentels du virus. Il n'y a pas de transmission interhumaine par les moustiques, mais des cas de transmission transplacentaire, par transfusion sanguine et lors de transplantations d'organe ont été décrits [2].

Présentation clinique générale

L'incubation dure de trois à quatorze jours. Trois types de présentations cliniques associées au virus West Nile sont observés : asymptomatique, fièvre, méningoencéphalite. Dans la grande majorité des cas, l'infection chez l'homme est asymptomatique (80 %). Les formes symptomatiques de la maladie (20 %) se caractérisent par l'apparition brutale d'une fièvre élevée associée à des céphalées, des myalgies, des manifestations gastro-intestinales et à une éruption cutanée. Les manifestations associées à la phase aiguë de la maladie cèdent en général spontanément en moins d'une semaine. Les formes neurologiques sévères à type de méningoencéphalites potentiellement mortelles étaient initialement rapportées chez 1 % à 1,5 % des patients. Au fil du temps, la proportion de cas avec manifestations de méningite ou d'encéphalite a augmenté, atteignant jusqu'à 29 % des cas [2, 3] (tableau 24-I). Les formes neurologiques sévères s'observent notamment chez les personnes âgées et chez les sujets diabétiques. L'augmentation de la sévérité des infections a probablement été favorisée par une accentuation de la virulence des souches virales.

Manifestations ophtalmiques

Depuis les premières descriptions d'atteintes oculaires associées à l'infection au virus West Nile en 2003, plusieurs manifestations ophtalmiques ont été identifiées. La principale d'entre elles est la choriorétinite multifocale. Actuellement, la fréquence des manifestations ophtalmiques au cours de l'infection au virus West Nile reste indéterminée.

CHORIORÉTINITE MULTIFOCALE

Une choriorétinite multifocale bilatérale, aux caractéristiques cliniques et angiographiques spécifiques, est la manifestation oculaire la plus fréquente de l'infection à virus West Nile (tableau 24-II). Elle serait observée chez 70 % à 80 % des patients avec atteinte neurologique à la phase aiguë de l'infection [4, 5]. Le diabète semble être un facteur de risque de développer une choriorétinite multifocale, avec 20 % de patients ayant une rétinopathie diabétique en association avec une choriorétinite multifocale [2, 4]. De plus, la choriorétinite semble être plus sévère chez les patients diabétiques, avec des lésions de choriorétinite plus nombreuses et de plus grande taille. La plupart des patients se plaignent de corps flottants ou accusent une baisse d'acuité visuelle modérée. Une hyalite, généralement minime à modérée, est fréquemment observée.

Les lésions de choriorétinite se développent à la phase précoce de la maladie, un tiers étant actives et deux tiers déjà inactives lors de l'examen ophtalmologique. Les lésions de choriorétinite actives se présentent sous la forme de taches rondes, crémeuses, profondes. Ces lésions sont hypofluorescentes aux temps précoces et hyperfluorescentes aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine. Les lésions inactives présentent habituellement un aspect en « cocarde » typique, avec centre pigmenté hypofluorescent et bordure atrophique hyperfluorescente. L'angiographie au vert d'indocyanine montre des lésions hypofluorescentes bien limitées, plus nombreuses que celles observées à l'examen du fond d'œil ou à l'angiographie fluorescéinique.

Le nombre de lésions est variable, allant de moins de vingt à plus de cinquante lésions par œil, avec des distributions linéaires ou dispersées. La taille des lésions est également variable, allant de 100 µm à 1 500 µm, la plupart d'entre elles mesurant de 200 µm à 500 µm. Les lésions de choriorétinite touchent avec prédilection la moyenne périphérie, avec une localisation au pôle postérieur dans près de deux tiers des cas.

Une disposition linéaire ou curvilinéaire des lésions de choriorétinite est très fréquente (80 % des cas) et quasiment pathognomonique de l'infection à virus West Nile. Ces traînées de lésions sont variables en nombre, allant d'une à plus de trois par œil, et d'une longueur de 2 mm à 15 mm. Elles semblent suivre l'architectonie des fibres rétiniennes, évoquant selon certains auteurs une propagation neurogène plutôt qu'hématogène et suggérant l'existence d'un continuum avec l'atteinte concomitante du système nerveux central [6]. En revanche, pour d'autres auteurs, la distribution des lésions est superposable à celle des vaisseaux choroïdiens et la choriorétinite résulterait de la dissémination d'emboles septiques au niveau des choriocapillaires pendant les phases de virémie [2].

L'un des points importants est probablement le fait que la présence d'une choriorétinite multifocale typique est fortement suggestive d'une infection au virus West Nile, particulièrement dans un contexte de méningoencéphalite. En effet, dans une étude prospective et contrôlée, Khairallah *et al.* ont évalué que dans un contexte clinique compatible avec une infection à virus West Nile, la présence d'une choriorétinite multifocale présentant les caractéristiques sus-décrites avait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 73 % pour le diagnostic de fièvre à virus West Nile [5]. Dans le sous-groupe de patients avec méningoencéphalite, la sensibilité monte à 88 % et la spécificité demeure inchangée. Ceci souligne l'intérêt de réaliser un examen ophtalmologique devant un tableau de méningoencéphalite compatible avec une infection à virus West Nile.

AUTRES MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES

Bien que la choriorétinite soit la manifestation la plus fréquente et la plus caractéristique de l'infection à virus West Nile, d'autres atteintes ont été rapportées (tableau 24-III). Il est important de mentionner les formes avec atteinte vasculaire rétinienne prédominante, survenant principalement chez des patients diabétiques. Ces formes sont caractérisées par la présence d'engainements vasculaires focaux ou diffus associés à des hémorragies rétiniennes et des vascularites occlusives, parfois compliquées de néovascularisation prérétinienne [2, 4, 7].

Plusieurs cas de neuropathie optique bilatérale avec œdème papillaire ont également été rapportés [4, 8]. Ces observations doivent cependant être considérées avec précaution, la valeur de la pression d'ouverture du liquide cérébrospinal n'étant pas précisée par les différents auteurs. Ces œdèmes papillaires pourraient donc également être secondaires à une hypertension intracrânienne induite par la méningoencéphalite. Enfin, des cas d'uvéites anté-

Tableau 24-I – Caractéristiques cliniques et démographiques des patients infectés par le virus West Nile dans la cohorte de Khairallah *et al.*, 2004 [4].
Étude prospective de vingt-neuf patients atteints de fièvre à virus West Nile lors d'une épidémie survenue en 2003 à Monastir, Tunisie.

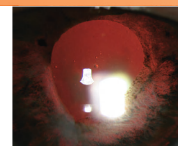
		Patients (*n* = 29)	
Sex-ratio hommes/femmes		20/9	69 %/31 %
Âge	≥ 50 ans < 50 ans	21 8	72,4 % 27,6 %
Diabète		15	51,7 %
Temps écoulé entre les premiers symptômes et l'examen ophtalmologique	≤ 7 jours 8-15 jours > 15 jours	9 9 11	31 % 31 % 38 %
Fièvre élevée		29	100 %
Méningoencéphalite		7	24,1 %

Tableau 24-II – Caractéristiques des lésions choroïdiennes au cours de l'infection par le virus West Nile dans la cohorte de Khairallah *et al.*, 2004 [4].

		Yeux (*n* = 44)	
Lésions : actives/inactives		15/29	34,1 %/ 65,9 %
Localisation	Pôle postérieur/ équateur/périphérie Un quadrant Deux quadrants ou plus	29 5 38	65,9 % 11 % 86,4 %
Nombre	< 20 20-50 > 50	7 16 21	15,9 % 36,4 % 47,7 %
Taille maximale	< 500 µm 500 µm-1 000 µm > 1 000 µm	12 24 8	27,3 % 54,5 % 18,2 %
Aspect linéaire ou curvilinéaire		36	81,8 %

Tableau 24-III – Caractéristiques des uvéites postérieures associées au virus West Nile dans la cohorte de Khairallah *et al.*, 2004 [4].

		Patients (*n* = 29)	
Choroïdite multifocale	Total Initiale/Différée Bilatérale/Unilatérale	23 20/3 21/2	79,3 % 69 %/10,3 % 72,4 %/6,9 %
Hémorragies rétiniennes		21	72,4 %
Hémorragies à centre blanc		7	24,1 %
Engainements vasculaires		4	13,8 %
Diffusions vasculaires		5	17,2 %



rieures bilatérales non granulomateuses avec hyalite mais sans choriorétinite ont été rapportés, ainsi qu'une cicatrice choriorétinienne congénitale secondaire à une transmission intra-utérine de l'infection à virus West Nile.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'infection par le virus West Nile requiert une forte suspicion clinique et une certitude biologique. La méthode diagnostique la plus utilisée repose sur la sérologie et la détection d'IgM spécifiques anti-virus West Nile dans le sérum ou le liquide cérébrospinal par technique immunoenzymatique de capture MAC-ELISA. Des réactions sérologiques croisées avec des flavivirus apparentés, tels que le virus de l'encéphalite de Saint-Louis ou le virus de l'encéphalite japonaise, peuvent néanmoins survenir avec cette méthode [3]. D'autres techniques ont également été développées, dont celle de la séroneutralisation par réduction de plages (PRN), qui serait plus spécifique et limiterait les risques de réactions antigéniques croisées avec les autres flavivirus. Les IgM ne traversant normalement pas la barrière hématoméningée, leur détection dans le liquide cérébrospinal témoigne d'une atteinte du système nerveux central. L'acide nucléique viral et les antigènes viraux peuvent également être détectés dans le sang ou le liquide cérébrospinal par la technique de la transcription inverse couplée à une réaction d'amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) [9]. Il s'agit d'une méthode rapide, spécifique et très sensible, permettant un diagnostic précoce pendant la phase de virémie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les diagnostics différentiels d'une fièvre ou d'une méningoencéphalite au virus West Nile incluent les autres encéphalites virales à flavivirus (encéphalite japonaise, dengue, fièvre jaune), les méningites à entérovirus, la méningoencéphalite herpétique, les abcès épiduraux, les encéphalites associées à des connectivites. Les diagnostics différentiels de la choriorétinite au virus West Nile comprennent les autres causes de choroïdites infectieuses ou inflammatoires, notamment la tuberculose, la syphilis, l'histoplasmose, la sarcoïdose et la choroïdite multifocale idiopathique. L'existence d'un contexte épidémique d'infections au virus West Nile, les signes systémiques et, surtout, les caractéristiques de la choriorétinite permettent d'orienter le diagnostic.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de l'infection systémique à virus West Nile est favorable dans la majorité des cas. Cependant, les formes sévères avec méningoencéphalite peuvent laisser des séquelles neurologiques, voire être mortelles, notamment chez les personnes âgées ou présentant des comorbidités [10]. L'évolution de la choriorétinite associée à l'infection à virus West Nile est favorable et autolimitée chez la majorité des patients, avec récupération de l'acuité visuelle initiale. Les lésions actives évoluent vers un stade cicatriciel parallèlement à la régression de l'éventuelle réaction inflammatoire qui les accompagne. Cependant, certains patients peuvent présenter des séquelles visuelles en rapport avec une cicatrice choriorétinienne de siège fovéolaire, une vascularite rétinienne occlusive compliquée d'ischémie maculaire ou de néovascularisation prérétinienne, ou une atrophie optique.

TRAITEMENT

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de l'infection à virus West Nile. Les cas sévères sont hospitalisés pour une prise en charge symptomatique en unité de soins intensifs. La prévention passe par des campagnes de démoustication et des mesures de protection individuelle. Plusieurs candidats vaccins contre la zoonose West Nile sont actuellement en cours d'élaboration mais, à l'heure actuelle, aucun n'a été validé pour une utilisation humaine [11]. Des traitements ophtalmologiques spécifiques peuvent parfois être indiqués en cas de formes compliquées : photocoagulation laser en cas de vascularite occlusive compliquée de néovascularisation prérétinienne ou injection intravitréenne d'anti-VEGF en cas de néovascularisation choroïdienne [12].

CONCLUSION

L'infection à virus West Nile s'étend à plusieurs régions du monde et peut se compliquer de méningoencéphalite potentiellement mortelle, notamment chez les personnes âgées et les sujets diabétiques. Une choroïdite multifocale caractéristique et d'évolution le plus souvent favorable en est la manifestation ophtalmique la plus fréquente. Elle s'observerait chez près de 80 % des patients présentant une atteinte neurologique sévère. Un examen systématique du fond d'œil, complété au besoin par une angiographie à la fluorescéine, est recommandé chez tout patient présentant des signes cliniques systémiques compatibles avec une infection à virus West Nile car il peut constituer une aide précieuse à l'orientation diagnostique dans l'attente de la confirmation biologique.

Œil et virus chikungunya

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'infection par le virus chikungunya a été identifiée pour la première fois en Tanzanie en 1952 à l'occasion d'épidémies de fièvre ; son nom, qui signifie en swahili « qui marche courbé en avant », évoque la posture contorsionnée des patients présentant des douleurs articulaires intenses liées à la maladie. La fièvre du chikungunya est une arbovirose tropicale due à un virus enveloppé à ARN simple brin (noté CHIK-v pour virus chikungunya) appartenant au genre Alphavirus, dont les vecteurs sont des moustiques anthropophiles du genre *Aedes* (*Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* essentiellement). Comme la dengue, le chikungunya est une arbovirose émergente en pleine expansion mondiale ; il a acquis le plus fort potentiel d'importation en Europe et en France métropolitaine. En effet, depuis 2004, ont été recensées plusieurs poussées épidémiques importantes [13]. Ces épidémies seraient parties de l'océan Indien, où le virus a surgi sous la forme d'une épidémie aux Comores (63 % de la population infectée), vraisemblablement importé par des voyageurs en provenance d'Afrique de l'Est. En mars 2005, l'épidémie s'est rapidement propagée dans l'île de la Réunion où jusqu'à 300 000 personnes auraient été infectées pour une population totale de 750 000 habitants. En 2007, une importante vague épidémique a provoqué quelque deux millions de cas en Inde. En Europe, une flambée épidémique est survenue en Italie dans la région de Ravenne, touchant environ deux cents personnes en septembre 2007 ; la maladie y aurait été introduite par un voyageur en provenance d'Inde. Cette expansion mondiale est favorisée par un vecteur au comportement hégémonique, *Ae. albopictus*, qui présente une grande plasticité écologique et qui est capable de s'adapter à des environnements très différents. *Ae. albopictus* est par ailleurs déjà installé dans les Alpes-Maritimes et en Haute-Corse, où sa surveillance a été particulièrement renforcée.

MODE DE TRANSMISSION

Les *Aedes* sont des vecteurs diurnes dont le pic d'activité se situe en début et fin de journée. *Ae. aegypti* pique au pourtour et à l'intérieur des maisons. En zone urbaine, la transmission se fait massivement d'homme à homme, de manière transversale, par l'intermédiaire de nombreux *Aedes*. Lors de la piqûre, *Aedes* prélève le virus sur une personne infectée et peut à l'occasion d'un autre repas sanguin transmettre le virus à une autre personne. *Ae. albopictus*, vecteur capable d'une bonne adaptation chez l'homme, n'a pas montré une anthropophilie équivalente à celle d'*Ae. aegypti* [14].

MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES

Les études de séroprévalence ont montré que les formes asymptomatiques étaient rares. Elles représenteraient environ 5 % des cas [15]. Classiquement, une polyarthralgie aiguë fébrile de début brutal survient après un délai d'incubation moyen de cinq jours. La maladie se présente principalement sous la forme de manifestations polyarthralgiques intenses mais d'authentiques arthrites inflammatoires peuvent être observées, responsables d'une impotence fonctionnelle majeure. Une étude prospective, publiée en octobre 2009 par une équipe française de l'île de la Réunion, portant sur plus de deux cents patients à la phase aiguë de la maladie, recense 96,5 % de cas de polyarthralgies bilatérales et symétriques, touchant principalement les petites articulations distales des membres (poignets, doigts, chevilles), et 25 % d'arthrites vraies [16]. À cette atteinte articulaire s'associent fréquemment des céphalées (70 %), des manifestations gastro-intestinales (63 %), des myalgies (59 %) ainsi qu'une éruption cutanée maculopapuleuse du tronc et des membres (47 %). Dans cette étude, un âge inférieur à soixante-cinq ans était un excellent indicateur de non-sévérité.

Jusqu'à récemment, les formes compliquées n'étaient qu'exceptionnellement décrites. Les récentes épidémies, en Inde et à la Réunion, ont permis d'identifier des formes neurologiques graves, jadis méconnues ou attribuées à d'autres maladies : des méningo-encéphalites ont été décrites principalement chez des personnes âgées et ainsi que chez des nouveau-nés, probablement en rapport avec une transmission maternofœtale tardive [17]. Ces formes graves ont un fort potentiel de létalité. Des polyradiculonévrites de type Guillain-Barré ont également été rapportées, ainsi que des hépatites fulminantes et des myocardites.

MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES

Avant les épidémies survenues dans l'océan Indien en 2005, les seules manifestations oculaires liées au virus chikungunya rapportées dans la littérature consistaient en des conjonctivites et des douleurs rétro-orbitaires observées pendant la phase fébrile de l'infection. Cependant, d'autres manifestations ophtalmiques plus sévères ont été identifiées au cours des épidémies récentes. La cause de la survenue de ces nouvelles manifestations oculaires est inconnue, mais on peut émettre l'hypothèse d'une accentuation de la virulence des souches virales, ces nouvelles descriptions coïncidant avec l'observation de formes neurologiques graves et d'une augmentation de mortalité chez les personnes âgées. Le mécanisme physiopathogénique de l'infection au virus chikungunya est malgré tout encore inconnu ; il pourrait résulter d'une déviation immunitaire vers un processus auto-immun plutôt que d'une infection virale directe.

Plusieurs séries de patients présentant une infection à virus chikungunya avec atteinte oculaire ont été récemment rapportées par des ophtalmologistes indiens [18-20]. Les principales manifestations en sont l'uvéite antérieure, la rétinite et la neuropathie optique. Elles peuvent être uni- ou bilatérales, atteignent les deux sexes et toutes les tranches d'âge. Les symptômes oculaires apparaissent en général entre un et trois mois après la polyarthralgie fébrile, mais parfois plus précocement. Lalitha *et al.* rapportent l'observation de trente-sept patients avec manifestations oculaires liées au virus chikungunya pendant la phase de convalescence de la fièvre [18]. Les premiers symptômes sont apparus en moyenne trente-trois jours après le début de la phase fébrile. Il y avait trente atteintes unilatérales et sept bilatérales. Sept patients avaient une acuité visuelle initiale inférieure à 1/10, le plus souvent en rapport avec une névrite optique. Les manifestations oculaires de cette série sont résumées dans le tableau 24-IV.

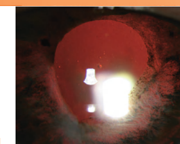
Tableau 24-IV – Manifestations oculaires liées au virus chikungunya dans une série de trente-sept patients (d'après Lalitha *et al.*, 2007 [18]).

Uvéite antérieure non granulomateuse	27,03 %
Panuvéite	13,51 %
Uvéite antérieure granulomateuse	2,70 %
Neuropathie optique	10,81 %
Lagophtalmie	8,11 %
Neuropathie optique rétrobulbaire	8,11 %
Rétinite avec hyalite	5,41 %
Neurorétinite bilatérale	2,70 %
Kératite	8,11 %
Occlusion de l'artère centrale de la rétine	2,70 %
Choroïdite multifocale avec œdème maculaire cystoïde	5,41 %
Décollement de rétine exsudatif	5,41 %

L'uvéite antérieure est le plus souvent non granulomateuse, hypertensive et parfois synéchiante. L'aspect des précipités rétrocornéens est variable : ils peuvent être pigmentés ou d'aspect stellaire, limités au centre de la cornée ou au contraire diffus. Un œdème stromal peut y être associé. La sémiologie de l'uvéite antérieure associée au virus chikungunya est assez proche de celle de l'uvéite ou de la kérato-uvéite herpétique, le caractère bilatéral de l'atteinte n'étant cependant pas commun en cas d'uvéite herpétique. Plusieurs patients avec atteinte cornéenne épithéliale bilatérale de type pseudodendritique ont également été rapportés. L'uvéite antérieure associée au virus chikungunya est de bon pronostic et corticosensible.

Les patients présentant une uvéite postérieure peuvent avoir un segment antérieur calme ou présenter un tableau de panuvéite. L'uvéite postérieure se caractérise par une hyalite modérée et une atteinte préférentielle du pôle postérieur, avec des foyers confluents de rétinite accompagnés d'hémorragies rétiniennes. La rétinite liée au virus chikungunya est de sémiologie proche de celle d'origine herpétique. Cependant, dans le cas de la nécrose rétinienne aiguë liée à HSV-VZV, la hyalite est souvent plus importante et la nécrose rétinienne débute en moyenne périphérie avec une extension circonférentielle. La prise en charge thérapeutique de l'uvéite postérieure associée au virus chikungunya n'est évidemment pas codifiée ; certains auteurs ont traité des cas de rétinite avec de l'acyclovir administré par voie orale ou intraveineuse associé à une corticothérapie orale [18, 19].

Mittal *et al.* rapportent l'observation de quatorze patients avec neuropathie optique, dont cinq cas bilatéraux [20]. Les premiers symptômes (flou visuel, baisse d'acuité visuelle, scotome) sont apparus en moyenne trente-deux jours (extrêmes : douze jours,



soixante jours) après le début de la phase fébrile. Les auteurs rapportent huit cas (42,1 %) de papillite, quatre cas de neuropathie optique rétrobulbaire, quatre cas d'atteinte rétrochiasmatique avec hémianopsie latérale homonyme incongruente et trois cas de neurorétinite avec maculopathie stellaire. L'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10 chez 58 % des yeux (onze sur dix-neuf). Les patients furent traités par bolus de *Solumédrol*. À trois semaines, douze yeux avaient une acuité visuelle supérieure à 5/10 et dix yeux présentaient une pâleur papillaire en rapport avec une atrophie optique séquellaire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut être sérologique et/ou virologique selon la phase de la maladie et les moyens dont dispose le laboratoire. Le diagnostic sérologique repose sur la séroneutralisation et l'immunocapture par méthode ELISA (MAC-ELISA) qui permettent une détection des IgM dès le cinquième jour des symptômes. Les IgM anti-CHIK-v persistent dans le sérum en moyenne dix-huit mois. Les IgG apparaissent vers le quatorzième jour en ELISA et persisteraient à vie, sans pour autant conférer avec certitude une protection durable [14].

Le virus chikungunya est présent dans le sang des malades pendant la première semaine des symptômes, où son génome peut être détecté par la technique de la transcription inverse couplée à une réaction d'amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) [21]. Le sérum doit être idéalement prélevé dans les trois premiers jours de la phase fébrile afin d'éviter la dégradation de l'ARN viral. Cette technique, qui permet de détecter des virémies dont le seuil minimum est de l'ordre de 40 copies/ml, peut être incluse dans une PCR *multiplex* permettant de rechercher simultanément le génome de plusieurs arbovirus, dont celui de la dengue.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution se fait habituellement vers une amélioration rapide avec disparition de la fièvre en deux à dix jours et des signes articulaires en quelques semaines. L'atteinte articulaire peut cependant perdurer sur un mode subaigu ou chronique durant plusieurs mois, voire plusieurs années, et ceci d'autant plus fréquemment que l'âge du patient est élevé (10 % à 20 % de patients avec symptômes articulaires persistants à trois ans). De plus, une série de vingt et un patients ayant développé dans les suites d'une fièvre du chikungunya une forme sévère de polyarthrite rhumatoïde a récemment été rapportée [22].

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

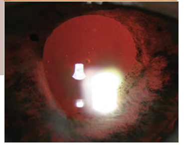
Le traitement est symptomatique, à base de réhydratation et de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques. La prévention de cette arbovirose inclut des mesures de protection individuelle contre les piqûres d'*Aedes*, un isolement strict des malades en période de virémie et des mesures communautaires de lutte contre les *Aedes*, consistant essentiellement en la destruction des gîtes larvaires péridomestiques.

CONCLUSION

Le chikungunya est une arbovirose tropicale dont l'aire de distribution géographique n'a cessé de croître à la faveur du réchauffement climatique et de la globalisation des transports. Cette expansion mondiale est favorisée par celle des vecteurs au comportement hégémonique du genre *Aedes*. Des manifestations ophtalmiques peuvent survenir dans un délai d'un à trois mois après la phase de virémie et à une fréquence encore indéterminée. En résumé, dans un contexte de polyarthralgie fébrile récente, la survenue d'une uvéite antérieure hypertensive, d'une choriorétinite ou d'une neuropathie optique, pouvant être unilatérales ou bilatérales, chez un patient provenant d'une zone d'endémie doit faire évoquer l'hypothèse d'une atteinte liée au virus chikungunya parmi les diagnostics possibles.

BIBLIOGRAPHIE

[1] *Bulletins épidémiologiques de l'Institut Pasteur*. www.pasteur.fr.
[2] Garg S, Jampol LM. Systemic and intraocular manifestations of West Nile virus infection. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 3-13.
[3] Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002, *137* : 173-179.
[4] Khairallah M, Ben Yahia S, Ladjimi A *et al*. Chorioretinal involvement in patients with West Nile virus infection. *Ophthalmology* 2004, *111* : 2065-2070.
[5] Abroug F, Ouanes-Besbes L, Letaief M *et al*. A cluster study of predictors of severe West Nile virus infection. *Mayo Clin Proc* 2006, *81* : 12-16.
[6] Khairallah M, Ben Yahia S, Attia S *et al*. Linear pattern of West Nile virus-associated chorioretinitis is related to retinal nerve fibres organization. *Eye (Lond)* 2007, *21* : 952-955.
[7] Garg S, Jampol LM, Wilson JF *et al*. Ischemic and hemorrhagic retinal vasculitis associated with West Nile virus infection. *Retina* 2006, *26* : 365-367.
[8] Vaispapir V, Blum A, Soboh S *et al*. West Nile virus meningoencephalitis with optic neuritis. *Arch Intern Med* 2002, *162* : 606-607.
[9] Zaayman D, Human S, Venter M. A highly sensitive method for the detection and genotyping of West Nile virus by real-time PCR. *J Virol Methods* 2009, *157* : 155-160.
[10] Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L *et al*. Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. *J Neuropsychol* 2008, *2* : 477-499.
[11] Hall RA, Khromykh AA. West Nile virus vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2004, *4* : 1295-1305.
[12] Seth RK, Stoessel KM, Adelman RA. Choroidal neovascularization associated with West Nile virus chorioretinitis. *Semin Ophthalmol* 2007, *22* : 81-84.
[13] Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009, *49* : 942-948.
[14] Sudeep AB, Parashar D. Chikungunya: an overview. *J Biosci* 2008, *33* : 443-449.
[15] Gérardin P, Guernier V, Perrau J *et al*. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 2008, *8* : 99.
[16] Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P *et al*. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* 2009, *4* : e7603.
[17] Gérardin P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Arch Pédiatr* 2010, *17* : 86-90.
[18] Lalitha P, Rathinam S, Banushree K *et al*. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 552-556.
[19] Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R *et al*. Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology* 2008, *115* : 287-291.
[20] Mittal A, Mittal S, Bharati MJ *et al*. Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 1381-1386.
[21] Parida MM, Santhosh SR, Dash PK *et al*. Rapid and real-time detection of Chikungunya virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *J Clin Microbiol* 2007, *45* : 351-357.
[22] Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009, *76* : 654-657.



Chapitre 25

Manifestations ophtalmiques inflammatoires et infectieuses de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

J. D. Vaudaux, Y. Guex-Crosier

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure un problème majeur. En 2007, le nombre d'individus infectés par le VIH était d'environ 33,2 millions, dont 2,5 millions d'enfants âgés de moins de quinze ans [1]. Le nombre total de cas incidents d'infection par le VIH pour 2007 était de 2,5 millions [1]. Malgré l'avènement des thérapies antirétrovirales hautement actives (*Highly Active Anti-Retroviral Therapies*, HAART) et la réduction parfois substantielle de l'incidence de certaines affections opportunistes — comme la rétinite à cytomégalovirus — qui en résulte, les manifestations ophtalmiques de l'infection par le VIH restent au premier plan dans beaucoup de régions du monde, dont l'accès aux HAART est limité, comme en Afrique subsaharienne où vivent environ deux tiers (22,5 millions) des individus infectés par le VIH [1]. D'autres régions du monde à très forte population, en tête desquelles l'Inde et l'Asie du Sud-Est, ont également un nombre absolu d'individus infectés par le VIH élevé, avec toutefois une prévalence chez l'adulte nettement inférieure à celle de l'Europe et de l'Amérique du Nord [1]. Sur le plan global, le VIH est transmis par voie hétérosexuelle dans la majorité des cas.

L'infection par le VIH est subdivisée en quatre stades dans la classification du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et dans celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [2] ; chaque stade est défini par un taux donné de lymphocytes T $CD4^+$. Dans les deux classifications, le stade ultime de l'infection par le VIH correspond au sida et est défini par un taux de lymphocytes T $CD4^+$ inférieur à 200 cellules/mm^3 ou inférieur à 15 %, associé à une affection opportuniste définissant un sida [2].

Les manifestations ophtalmiques du sida se retrouvent dans toutes les composantes du globe oculaire et de ses annexes, avec des répercussions variables sur les voies visuelles (tableau 25-I). Les différentes formes d'atteinte sont abordées ci-après par segment, en regroupant ensuite les diverses affections en fonction de l'étiologie, avec une attention particulière sur les manifestations ophtalmiques inflammatoires ou infectieuses de l'infection par le VIH (tableau 25-II). Les atteintes ophtalmiques tumorales ou vasculaires ne sont pas traitées dans cet ouvrage, en dépit du fait que des agents infectieux viraux sont clairement impliqués dans la pathogenèse de certaines néoplasies opportunistes rencontrées dans le cadre de l'infection par le VIH.

Tableau 25-I – Manifestations ophtalmiques de l'infection par le VIH, par site anatomique.

I. Paupières et annexes oculaires

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Virus varicella-zoster (VZV)
  - *b.* Virus herpes simplex (HSV)
  - *c.* Molluscum contagiosum
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)
- 3. Infections fongiques
  - *a. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose)

B. Pathologies tumorales
- 1. Lymphome malin non hodgkinien
- 2. Sarcome de Kaposi
- 3. Carcinome épidermoïde

C. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Blépharite
- 2. Syndrome de Stevens-Johnson

D. Autres pathologies
- 1. Trichomégalie

II. Conjonctive

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Molluscum contagiosum
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque)
  - *b. Treponema pallidum* (syphilis)
  - *c. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)
- 3. Infections fongiques
  - *a. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose)
  - *b. Pneumocystis jiroveci* (pneumocystose)
- 4. Infections parasitaires
  - *a.* Microsporidiose

B. Pathologies tumorales
- 1. Sarcome de Kaposi
- 2. Néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire

C. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Kératoconjonctivite sèche
- 2. Syndrome de Stevens-Johnson

D. Autres pathologies
- 1. Microangiopathie conjonctivale

III. Sclère, épisclère

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Virus varicella-zoster (VZV)
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)

IV. Cornée

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Virus varicella-zoster (VZV)
  - *b.* Virus herpes simplex (HSV)
  - *c.* Cytomégalovirus (CMV)
  - *d.* Molluscum contagiosum
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque)
  - *b. Treponema pallidum* (kératite syphilitique)
  - *c. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)
- 3. Infections fongiques
  - *a.* Kératite fongique
  - *b. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose)
- 4. Infections parasitaires
  - *a.* Microsporidiose

B. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Kératoconjonctivite sèche
- 2. Syndrome de Stevens-Johnson

C. Autres pathologies
- 1. Dépôts intracornéens
- 2. Dépôts endothéliaux secondaires à la rifabutine

V. Uvée antérieure

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Virus varicella-zoster (uvéite zostérienne)
  - *b.* Virus herpes simplex (uvéite herpétique)
  - *c.* Cytomégalovirus (irite à CMV)
  - *d.* VIH (uvéite VIH)
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Treponema pallidum* (uvéite syphilitique)
  - *b. Mycobacterium tuberculosis* (uvéite tuberculeuse)
- 3. Infections fongiques
  - *a. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose)
  - *b.* Paracoccidioïdomycose (iridocyclite)
- 4. Infections parasitaires
  - *a. Toxoplasma gondii* (iridocyclite toxoplasmique)

B. Pathologies tumorales
- 1. Lymphome malin non hodgkinien intraoculaire (uvéite antérieure)

C. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Uvéite de reconstitution immune compliquant une rétinite à CMV

D. Autres pathologies
- 1. Uvéites médicamenteuses du sujet infecté par le VIH
  - *a.* Rifabutine
  - *b.* Cidofovir
  - *c.* Sulfamidés

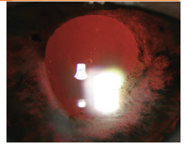
VI. Rétine

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales
  - *a.* Rétinopathies herpétiques nécrosantes (VZV, plus rarement HSV)
    - *i.* Syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN)
    - *ii.* Syndrome de nécrose rétinienne externe progressive (PORN)
  - *b.* Rétinite à CMV
  - *c.* Rétinite multifocale à virus BK
- 2. Infections bactériennes
  - *a. Treponema pallidum*
    - *i.* Rétinite syphilitique, parfois nécrosante
    - *ii.* Rétinite d'aspect placoïde évoquant une épithéliopathie en plaques
    - *iii.* Neurorétinite
    - *iv.* Atrophie rétinienne
  - *b. Mycobacterium tuberculosis* (choriorétinite ou abcès sous-rétinien)
  - *c.* Rétinite bactérienne endogène
- 3. Infections fongiques
  - *a. Cryptococcus neoformans* (en association avec choroïdite dans le cadre d'une cryptococcose disséminée)
- 4. Infections parasitaires
  - *a. Toxoplasma gondii*
    - *i.* Atteinte rétinienne associée à une atteinte choroïdienne (rétinochoroïdite)
    - *ii.* Rétinite externe punctiforme
    - *iii.* Rétinite miliaire
    - *iv.* Neurorétinite

B. Pathologies tumorales
- 1. Lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central
  - *a.* Rétinite, parfois nécrosante
  - *b.* Infiltrats sous-rétiniens
  - *c.* Vasculite rétinienne

C. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Infiltrats rétiniens multifocaux chroniques

D. Vasculopathies rétiniennes
- 1. Rétinopathie du VIH
- 2. Occlusions vasculaires artérielles et veineuses



VII. Choroïde

A. Pathologies infectieuses
1. Infections bactériennes
   a. Treponema pallidum (syphilis)
   b. Mycobactéries non tuberculeuses (choroïdite multifocale dans le cadre d'une infection disséminée à *Mycobacterium avium-intracellulare complex*)
   c. Mycobacterium tuberculosis (tuberculose)
      i. Granulome choroïdien (tuberculome choroïdien)
      ii. Choroïdite tuberculeuse
2. Infections fongiques
   a. Histoplasma capsulatum (histoplasmose disséminée)
   b. Cryptococcus neoformans (choroïdite uni- ou multifocale dans le cadre d'une cryptococcose disséminée)
   c. Pneumocystis jiroveci (choroïdite multifocale dans le cadre d'une pneumocystose disséminée)
   d. Paracoccidioïdomycose
3. Infections parasitaires
   a. Toxoplasma gondii (toxoplasmose)

B. Pathologies tumorales
   1. Lymphome malin non hodgkinien systémique disséminé

VIII. Nerf optique et atteintes neuro-ophtalmologiques

A. Pathologies infectieuses
1. Infections virales
   a. Rétinopathies herpétiques nécrosantes
   i. Névrite optique rétrobulbaire
   b. CMV (papillite)
2. Infections bactériennes
   a. Treponema pallidum
      i. Papillite
      ii. Neurorétinite
      iii. Névrite optique rétrobulbaire
      iv. Périnévrite optique
      v. Œdème papillaire de stase (neurosyphilis associée)
3. Infections fongiques
   a. Histoplasma capsulatum (histoplasmose disséminée)
   b. Cryptococcus neoformans (cryptococcose disséminée)
      i. Œdème papillaire de stase (cryptococcose du système nerveux central associée)
      ii. Névrite optique rétrobulbaire
      iii. Atrophie optique
      iv. Paralysies oculomotrices (surtout VI)
   c. Paracoccidioïdomycose
4. Infections parasitaires
   a. Toxoplasma gondii
      i. Papillite
      ii. Névrite optique rétrobulbaire
      iii. Œdème papillaire de stase (toxoplasmose cérébrale concomitante)

B. Pathologies tumorales
1. Lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central
   a. Œdème papillaire de stase (méningite lymphomateuse)

C. Autres pathologies
1. Toxicités médicamenteuses
   a. Didéoxyinosine, ddI (névrite optique rétrobulbaire)
   b. Éthambutol (neuropathie optique toxique)

IX. Endophtalmie/Panophtalmie

A. Pathologies infectieuses
1. Infections bactériennes
   a. Treponema pallidum (syphilis)
   b. Mycobactéries non tuberculeuses (endophtalmie endogène dans le cadre d'une infection disséminée à *Mycobacterium avium-intracellulare complex*)
   c. Mycobacterium tuberculosis (panophtalmie)
2. Infections fongiques
   a. Candida albicans (endophtalmie endogène dans le cadre d'une candidose disséminée)
   b. Histoplasma capsulatum (histoplasmose disséminée)
   c. Cryptococcus neoformans (endophtalmie dans le cadre d'un cryptococcose disséminée)
3. Infections parasitaires
   a. Toxoplasma gondii (panophtalmie, pouvant évoluer en cellulite orbitaire)

Segment antérieur et annexes oculaires

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

INFECTIONS VIRALES

Virus varicella-zoster (VZV)

L'incidence de zona ophtalmique — ou zona du V1, en correspondance avec le dermatome atteint — est plus élevée chez les individus infectés par le VIH que chez les individus immunocompétents du même âge. Dans une étude rétrospective, le risque relatif incident de développer un zona du V1 était de 6,6 chez l'individu VIH-positif comparé à un individu VIH-négatif [3]. Parfois, le zona du V1 peut être la manifestation inaugurale d'un sida [4-6]. À l'ère des HAART, sa prévalence est faible, puisqu'on le retrouve chez 0,1 % des sujets atteints de sida [7].

Chez l'individu atteint de sida ou immunosupprimé pour d'autres raisons, le zona du V1 se présente généralement sous forme d'un rash sévère [4, 5] et prolongé, pouvant être à l'origine d'une virémie. Rarement, le rash est absent (herpes zoster *sine herpete*) [8]. Outre l'éruption vésiculaire du dermatome correspondant, qui peut être accompagnée d'un rash dans des dermatomes avoisinants ou distants [8], le zona du V1 du sujet VIH-positif peut se compliquer d'une conjonctivite [8], d'une sclérite [8], d'une kératite [5, 8] ou d'une uvéite antérieure [5, 8] ou précéder la survenue d'atteintes beaucoup plus sévères du segment postérieur de type syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN) [9-12] ou syndrome de nécrose rétinienne externe progressive (PORN) [13, 14]. La kératite peut être épithéliale [5, 8], stromale [5, 8] ou endothéliale [5], associée ou non à une uvéite antérieure [5, 8] parfois hypertensive [8]. La kératite épithéliale peut avoir l'aspect d'une kératite ponctuée épithéliale [5], de pseudodendrites [5], d'une kératite ulcérante périphérique [15], d'une kératite neurotrophique [8], d'un ulcère cornéen serpigineux [5] ou d'une atteinte infectieuse chronique [8, 16, 17] caractérisée par des lésions épithéliales pseudodendritiques opaques, épaissies, légèrement surélevées, d'aspect dentelé, à mi-chemin entre les dendrites classiques de la kératite à virus *Herpes simplex* (HSV) et les dendrites plus grossières de la kératite épithéliale à VZV ; ces lésions sont souvent localisées en périphérie cornéenne [17], s'imprègnent inconstamment avec la fluorescéine et le rose Bengale [8, 17], peuvent s'étendre au limbe et à la conjonctive

Tableau 25-II – Manifestations ophtalmiques de l'infection par le VIH.

I. Segment antérieur et annexes oculaires

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales *
  - *a.* Virus varicella-zoster (VZV) *
  - *b.* Virus herpes simplex (HSV) *
  - *c.* Cytomégalovirus (CMV) *
  - *d.* Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) *
  - *e.* Molluscum contagiosum *
- 2. Infections bactériennes *
  - *a.* Kératite bactérienne *
  - *b. Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) *
  - *c. Treponema pallidum* (syphilis) *
  - *d.* Mycobactéries non tuberculeuses *
  - *e. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) *
- 3. Infections fongiques *
  - *a.* Kératite fongique *
  - *b. Histoplasma capsulatum* (histoplasmose disséminée) *
  - *c. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose disséminée) *
  - *d. Pneumocystis jiroveci* (pneumocystose disséminée) *
- 4. Infections parasitaires *
  - *a. Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) *
  - *b.* Microsporidiose *

B. Pathologies tumorales
- 1. Lymphome malin non hodgkinien intraoculaire *
- 2. Sarcome de Kaposi conjonctival/palpébral
- 3. Néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire

C. Pathologies inflammatoires ou immunes
- 1. Blépharite et kératoconjonctivite sèche *
- 2. Syndrome de Stevens-Johnson *
- 3. Uvéite de reconstitution immune compliquant une rétinite à CMV *

D. Autres pathologies
- 1. Trichomégalie
- 2. Microangiopathie conjonctivale
- 3. Dépôts intracornéens
- 4. Uvéites médicamenteuses du sujet infecté par le VIH ‡
  - *a.* Rifabutine
  - *b.* Cidofovir
  - *c.* Sulfamidés

II. Segment postérieur

A. Pathologies infectieuses
- 1. Infections virales *
  - *a.* Rétinopathies herpétiques nécrosantes (ARN et PORN) *
  - *b.* Rétinite à CMV *
  - *c.* Polyomavirus *
- *2. Infections bactériennes*
  - *a. Treponema pallidum* (syphilis) *
  - *b.* Mycobactéries non tuberculeuses *
  - *c. Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) *
  - *d.* Autres infections bactériennes *
- 3. Infections fongiques *
  - *a. Candida albicans* (candidose disséminée) *
  - *b. Histoplasma capsulatum* (histoplasmose disséminée) *
  - *c. Cryptococcus neoformans* (cryptococcose disséminée) *
  - *d. Pneumocystis jiroveci* (pneumocystose disséminée) *
  - *e.* Autres infections fongiques *
- 4. Infections parasitaires *
  - *a. Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) *

B. Pathologies tumorales
- 1. Lymphome malin non hodgkinien intraoculaire *

C. Pathologies inflammatoires ou immunes intraoculaires *
- 1. Uvéite de reconstitution immune compliquant une rétinite à CMV *
- 2. Infiltrats rétiniens multifocaux chroniques *

D. Vasculopathies rétiniennes
- 1. Rétinopathie du VIH
- 2. Occlusions vasculaires artérielles et veineuses

III. Atteintes neuro-ophtalmologiques secondaires à une pathologie intracrânienne ou orbitaire

* Sujets traités dans ce chapitre.
‡ Sujet traité dans le chapitre 45 « Uvéites médicamenteuses ».

bulbaire [8, 17], et peuvent être associées à une douleur oculaire très marquée [8]. Des névralgies post-zostériennes peuvent se manifester ultérieurement [5, 8].

Le traitement initial doit être plus agressif que chez l'individu immunocompétent, à savoir : acyclovir intraveineux 10 mg/kg trois fois par jour en guise d'induction pendant cinq à sept jours, relayé ensuite par un traitement oral d'acyclovir 800 mg cinq fois par jour ou de valaciclovir 1 g trois fois par jour, avec suivi ophtalmologique rigoureux, comprenant des examens itératifs du fond d'œil de manière à dépister précocement la survenue éventuelle d'une rétinopathie nécrosante (ARN ou PORN) qui modifierait radicalement l'attitude thérapeutique ainsi que la durée du traitement (cf. *infra*, « Segment postérieur »). En fonction de l'atteinte concomitante du segment antérieur, le schéma thérapeutique peut être complété par des agents antiviraux et corticostéroïdes topiques.

Virus herpes simplex (HSV)

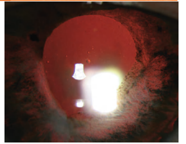
L'épidémiologie de l'atteinte cornéenne par HSV-1 — et, plus rarement, par HSV-2 — diffère peu entre l'individu VIH-positif et l'individu VIH-négatif [18]. Cliniquement, l'atteinte épithéliale est nettement plus fréquente que l'atteinte stromale chez l'individu atteint de sida [19], peut-être en raison du fait que les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la kératite stromale à HSV sont principalement liés à des lymphocytes T et qu'ils sont en conséquence moins susceptibles d'être mis en jeu chez l'individu atteint de sida. Le corollaire de cette hypothèse est que le risque de kératite stromale pourrait être accru chez l'individu VIH-positif dont l'immunité cellulaire se reconstitue sous l'effet des traitements antirétroviraux [19], dans le cadre d'un syndrome de reconstitution immune. Young *et al.* ont démontré que les manifestations cliniques et l'évolution sous traitement de la kératite à HSV chez l'individu VIH-positif et VIH-négatif sont similaires [19] ; ces auteurs ont en revanche constaté que le taux de récidive était approximativement 2,5 fois plus élevé chez les individus VIH-positifs [19]. Chez le sujet VIH-positif, le traitement de la kératite à HSV est le même que pour l'individu immunocompétent et repose d'abord sur l'administration topique d'un agent antiherpétique, tel que l'acyclovir — disponible en pommade ophtalmique en Europe mais pas en Amérique du Nord — cinq fois par jour ou la trifluridine 1 % une fois toutes les deux heures. Une alternative peut être l'administration orale d'acyclovir 400 mg ou 800 mg cinq fois par jour si un traitement topique est contre-indiqué ou non disponible, en gardant à l'esprit les effets secondaires potentiels de l'acyclovir en administration systémique. Le bénéfice potentiel d'une prophylaxie d'acyclovir au long cours [19] peut être anticipé et sans doute extrapolé aux sujets VIH-positifs dans la mesure où le taux de récidive de kératite herpétique est plus élevé dans cette population spécifique [18].

Cytomégalovirus (CMV)

Dans plusieurs cas isolés, le CMV a pu être identifié par culture, par examen histopathologique ou par immunofluorescence dans différents tissus du segment antérieur de l'œil, notamment l'épithélium cornéen, le stroma cornéen, la conjonctive ou l'iris. En dépit de ces quelques cas documentés, aucune caractéristique clinique spécifique ou pathognomonique de la kératite ou de l'uvéite antérieure à CMV n'a pu être décrite, en raison du fait que l'incidence de ces manifestations est probablement trop faible.

VIH

Le VIH a été isolé à partir de la conjonctive [21, 22], de la cornée [23, 24] et de l'iris [22], ainsi qu'à partir des larmes [21, 25, 26]. Ces observations ont un impact direct sur les mesures d'hygiène et de prévention aussi bien dans la pratique ophtalmologique courante (désinfection



des prismes d'aplanation pour la tonométrie, précautions lors de l'adaptation de lentilles de contact) [27] que pour le dépistage systématique de l'infection par le VIH chez tout individu dont les cornées sont susceptibles d'être utilisées pour kératoplastie transfixiante. En ce qui concerne la tonométrie, le risque théorique de transmission du VIH par les larmes peut être éliminé par utilisation de prismes de tonométrie à usage unique. Le VIH semble également pouvoir induire directement une uvéite antérieure en l'absence d'autres micro-organismes pathogènes identifiables ou de traitements connus pour potentiellement induire une uvéite (rifabutine, cidofovir) [28-30].

Molluscum contagiosum

L'agent étiologique est un orthopoxvirus à ADN double brin de la famille des Poxviridae qui se transmet chez les enfants par contact direct et, chez l'adulte, par contact direct avec un enfant infecté ou par voie sexuelle. Le molluscum est observé essentiellement chez l'enfant et le jeune adulte, avec une incidence maximale chez les enfants d'âge préscolaire (un an à quatre ans) [31]. L'incidence exacte du molluscum contagiosum chez les sujets VIH-positifs n'est pas connue ; toutefois, 5 % à 18 % des sujets VIH-positifs non traités développent des lésions de molluscum au cours de l'évolution de l'infection par le VIH. À l'ère des HAART, le molluscum est peu fréquent, avec une prévalence rapportée de 0,6 % dans une étude de cohorte de mille six cent trente-deux patients atteints de sida, dont 80 % étaient traités par une HAART au moment de leur inclusion dans l'étude [7]. On estime toutefois que le molluscum contagiosum est plus fréquent chez les individus atteints de sida, principalement en raison du déficit important en lymphocytes T présent dans cette population [32]. Chez l'individu VIH-positif, le molluscum tend à survenir tardivement dans le cours de l'infection par le VIH mais peut être la manifestation initiale d'un sida [33] ; la présentation clinique est caractérisée par des lésions souvent de plus grande taille [33], plus nombreuses [34, 35], à croissance plus rapide, occasionnellement bilatérales [34] et qui tendent à confluer [34, 36]. La localisation ophtalmologique la plus fréquente est la peau des paupières [33, 36] ; plus rarement, des lésions conjonctivales peuvent être observées, le plus souvent à proximité du limbe [34, 35, 37, 38]. Une conjonctivite folliculaire chronique accompagnée de kératopathie ponctuée épithéliale [36] peut être observée, résultant de la présence de lésions passées inaperçues, classiquement cachées par les cils au niveau du bord libre des paupières, et qui libèrent des particules virales sur la surface oculaire, entraînant alors une réaction inflammatoire. Toutefois, chez l'individu VIH-positif, l'inflammation de surface oculaire n'est pas la règle, probablement en raison de l'incapacité relative du système immunitaire à générer une réponse inflammatoire [32].

Chez l'individu VIH-positif, les lésions se montrent souvent réfractaires aux différentes modalités thérapeutiques et tendent à récidiver en six à sept semaines, ce qui correspond à la période d'incubation [36]. L'initiation d'une HAART peut s'accompagner d'une résolution complète des lésions de molluscum contagiosum sans traitement [37, 39], mais peut également induire un syndrome de reconstitution immune caractérisé localement par une importante inflammation conjonctivale jusqu'à ce que les lésions régressent [37]. Si les lésions sont traitées parallèlement à l'initiation de la HAART, il est vraisemblable qu'aucune inflammation de surface ne sera observée [32].

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Kératite bactérienne

La flore oculaire bactérienne de surface n'est pas substantiellement différente, que ce soit qualitativement ou quantitativement, entre les individus VIH-négatifs et les sujets atteints de sida [40, 41]. Le degré d'immunosuppression n'influence pas non plus la flore oculaire bactérienne de surface [40]. L'utilisation prolongée d'antibiotiques par voie systémique a un effet controversé sur la flore oculaire bactérienne de surface [40-42].

Les sujets VIH-positifs peuvent développer une kératite bactérienne sans présenter les facteurs de risque habituellement rencontrés dans la population générale — principalement, le port de lentilles de contact souples peu perméables aux gaz. Dans certaines situations, d'autres affections de la surface oculaire peuvent être retrouvées, telles qu'une sécheresse oculaire, une kératopathie virale (herpétique ou zostérienne, par exemple) ou toute pathologie affectant les paupières de manière à créer une irritation mécanique chronique de la cornée (molluscum contagiosum, tumeurs). L'usage de drogues peut également représenter un facteur de risque pour une kératite bactérienne, que ce soit par voie intraveineuse [43, 44] ou par inhalation [45-47] ; les mécanismes postulés pour expliquer l'association entre inhalation de certaines substances et atteinte cornéenne sont multiples [45]. Les lésions de la surface cornéenne sont ensuite susceptibles de se surinfecter. Les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés sont *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, streptocoques α-hémolytiques et β-hémolytiques, *Pseudomonas aeruginosa* et *Capnocytophaga* spp.

Neisseria gonorrhoeae (gonocoque)

La manifestation la plus fréquente de l'infection oculaire par le gonocoque est une conjonctivite purulente aiguë ou suraiguë, unilatérale ou bilatérale, associée à la formation de membranes ou de pseudomembranes à la surface de la conjonctive tarsale. Le gonocoque a le potentiel de pénétrer à travers un épithélium cornéen intact, pouvant mener à une ulcération, puis une fonte cornéenne [48], le stade ultime étant celui d'une perforation cornéenne. Chez le sujet infecté par le VIH, il est possible que la présentation clinique soit plus sévère encore en raison de l'immunosuppression. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du gonocoque sur un frottis conjonctival ou cornéen, par examen direct montrant des diplocoques intracellulaires à gram négatif ou par culture. Le traitement, systémique, est une urgence thérapeutique. Le premier choix est la ceftriaxone intraveineuse ou intramusculaire 1 g en dose unique, suffisante pour éliminer le gonocoque ; une antibiothérapie topique complémentaire n'est pas nécessaire. Le patient doit être hospitalisé.

Treponema pallidum

Cette bactérie de la famille des spirochètes est l'agent étiologique de la syphilis. La syphilis oculaire du sujet VIH-positif est abordée en détail dans le paragraphe consacré aux infections bactériennes du segment postérieur (cf. *infra*). Il faut toutefois mentionner que, chez le sujet infecté par le VIH, la manifestation la plus fréquente de syphilis oculaire est une uvéite antérieure de degré variable, granulomateuse ou non, avec ou sans précipités endothéliaux, occasionnellement synéchiante [49], parfois isolée [50, 51] ; elle est toutefois associée dans la grande majorité des cas à une atteinte inflammatoire du segment postérieur [51], à l'instar de ce qui est décrit chez l'individu immunocompétent [52].

Mycobactéries non tuberculeuses

Cf. *infra*, « Segment postérieur ».

Mycobacterium tuberculosis

Une multitude de manifestations ophtalmiques de la tuberculose a été rapportée chez le sujet immunocompétent et est susceptible de se retrouver chez l'individu infecté par le VIH [32, 53, 54]. Sur le plan

clinique, la tuberculose oculaire se manifeste le plus souvent au niveau du segment postérieur, avec une atteinte préférentielle de la choroïde [53]. La tuberculose oculaire du sujet VIH-positif est traitée dans le paragraphe consacré aux infections bactériennes du segment postérieur (cf. *infra*). Il faut relever qu'une atteinte isolée du segment antérieur peut exceptionnellement être la seule manifestation d'une tuberculose oculaire chez le sujet infecté par le VIH [55].

INFECTIONS FONGIQUES

Kératite fongique

Chez le sujet infecté par le VIH, une kératite fongique peut être observée sans qu'aucun des facteurs de risque habituels — atteinte de la surface oculaire, traumatisme oculaire généralement avec matériel organique de type végétal, port de lentilles de contact, atopie, usage prolongé d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques — ne soit retrouvé [43, 44, 56-58]. Une étude rétrospective récente a identifié la séropositivité au VIH comme étant le facteur de risque le plus fréquemment associé au développement d'une kératite fongique [59]. Les champignons le plus communément identifiés sont la levure *Candida albicans* et le champignon filamenteux *Fusarium solani*. D'autres champignons sont connus pour être des pathogènes cornéens, dont *Aspergillus* sp. et *Cryptococcus* sp.

Le tableau clinique décrit chez le sujet VIH-positif est similaire à celui rencontré chez l'individu immunocompétent [59]. Des présentations bilatérales simultanées [59] ou séquentielles [56] ont été décrites chez le sujet infecté par le VIH.

Le diagnostic se pose à partir de frottis, éventuellement de biopsies cornéennes, sur lesquels un examen direct avec coloration de Gram, Giemsa ou calcofluor peut être effectué. La culture se fait en général sur milieu de Sabouraud. Le traitement repose sur l'administration topique d'amphotéricine B 0,1 %, particulièrement pour les infections à *Candida*, et de natamycine 5 % pour les autres catégories de champignons ; l'adjonction d'un antifongique de la classe des imidazolés (fluconazole, kétoconazole) par voie orale se fera en fonction de la présentation clinique de départ, de l'évolution clinique, du risque de perforation et de l'éventualité d'une kératoplastie transfixiante.

Histoplasma capsulatum

Il s'agit d'un champignon dimorphique non encapsulé qui entraîne principalement une choroïdite multifocale chez le sujet immunocompétent. Les cas décrits d'histoplasmose oculaire chez le sujet VIH-positif ou atteint de sida sont rares et s'inscrivent dans le cadre d'une histoplasmose disséminée [60-64] ; les tissus oculaires impliqués comprennent le segment antérieur et, notamment, les structures de l'angle iridocornéen, la choroïde, incluant la choriocapillaire, la rétine, ainsi que le nerf optique et sa gaine. Un cas d'endophtalmie à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* a été décrit chez un individu atteint de sida [64].

Cryptococcus neoformans

Les manifestations ophtalmologiques de la cryptococcose chez le sujet VIH-positif concernent essentiellement le segment postérieur. Les atteintes du segment antérieur sont plus rares et comprennent une conjonctivite granulomateuse, sous forme d'une lésion mimant un carcinome épidermoïde ou encore d'une lésion granulomateuse limbique. Les atteintes du segment postérieur sont plus amplement décrites dans la section consacrée aux atteintes infectieuses fongiques du segment postérieur (cf. *infra*).

Pneumocystis jiroveci

Cf. *infra*, « Segment postérieur ».

INFECTIONS PARASITAIRES

Toxoplasma gondii

Chez le sujet infecté par le VIH, la toxoplasmose oculaire peut exceptionnellement se manifester par une uvéite antérieure isolée [65]. Des nodules iriens peuvent être présents [66]. Les autres aspects de la toxoplasmose oculaire du sujet VIH-positif sont abordés plus en détail dans la section consacrée aux atteintes du segment postérieur (cf. *infra*).

Microsporidiose

Les microsporidies sont des protozoaires obligatoirement intracellulaires, ubiquitaires, formant des spores, appartenant à l'embranchement *Microspora*. Cet embranchement comprend plus de cent quarante genres et plus de mille espèces répertoriés à ce jour, mais seuls huit genres et au moins douze espèces sont réputés pathogènes pour l'homme : *Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Brachiola* et *Trachipleistophora* ; en outre, certaines microsporidies non classifiées, groupées sous l'appellation *Microsporidium*, sont également des pathogènes humains. Les microsporidies sont à l'origine d'infections opportunistes pouvant toucher tous les organes et tissus, dont le tractus gastro-intestinal, les poumons, les sinus, les muscles et les reins, principalement chez le sujet VIH-positif. Seuls trois genres (*Encephalitozoon*, *Vittaforma* et *Trachipleistophora*) et deux microsporidies membres de *Microsporidium* ont été identifiés comme pathogènes oculaires chez l'homme.

Du point de vue ophtalmologique, la microsporidiose se manifeste sous deux formes distinctes :

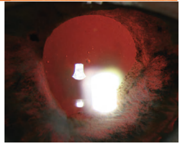
– une kératite stromale, le plus souvent nécrosante, observée chez les sujets immunocompétents, occasionnellement chez le sujet VIH-positif fortement immunosupprimé ;

– une kératoconjonctivite épithéliale, plutôt typique des individus infectés par le VIH, toutefois également rapportée chez des personnes immunocompétentes, porteuses ou non de lentilles de contact et, généralement, après usage de corticostéroïdes topiques.

La prévalence de microsporidiose oculaire, sans distinction de statut immunitaire, a été évaluée à 0,5 % sur la base d'une étude rétrospective [67].

Chez le sujet infecté par le VIH, la microsporidiose oculaire se développe lorsque le taux de lymphocytes T $CD4^+$ circulants est très abaissé, en général inférieur à 50 cellules/mm^3. L'atteinte cornéenne est caractérisée par une kératopathie épithéliale ponctuée unilatérale ou bilatérale, avec infiltrats blanchâtres grossiers intraépithéliaux, irrégulièrement fluopositifs, occasionnellement associée à une atteinte stromale sous-jacente. Une hyperémie conjonctivale, parfois associée à la présence de papilles et/ou de follicules sur les conjonctives tarsales, ainsi qu'une discrète réaction inflammatoire en chambre antérieure, avec ou sans précipités endothéliaux, peuvent également être présentes. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont une sensation de corps étranger, une photophobie et une baisse d'acuité visuelle. Le diagnostic différentiel clinique inclut la kératoconjonctivite sèche, toute kératoconjonctivite infectieuse (à adénovirus, à *Chlamydia*, bactérienne, à *Acanthamoeba*), la kératite à HSV et la kératite ponctuée superficielle de Thygeson.

Le diagnostic définitif repose sur l'identification de spores dans la conjonctive ou la cornée, obtenues par frottis ou biopsie. La microscopie électronique peut également être utile et est largement utilisée, quoique son coût reste relativement élevé. Shah *et al.* ont pu démontrer la présence de multiples petites opacités intraépithéliales suggestives de spores par microscopie confocale *in vivo* [68]. Enfin, la PCR s'avère un outil très utile : une étude a démontré que la PCR utilisant des amorces pan-microsporidiennes a une sensibilité d'au moins 83 % et une spécificité de 98 %, ce



qui en fait une méthode diagnostique additionnelle à considérer, moins chère que la microscopie électronique [67].

Le traitement idéal de la microsporidiose oculaire n'a pas été déterminé. Chez l'individu infecté par le VIH, il comprend généralement une association d'agents topiques et d'agents systémiques. Les agents topiques utilisés comprennent l'iséthionate de propamidine 0,1 %, la fumagilline et le clotrimazole 1 %. L'agent systémique le plus employé est l'albendazole (200 mg deux fois par jour) ; certains cliniciens ont utilisé l'itraconazole (200 mg par jour) ou le clotrimazole (100 mg deux fois par jour). La combinaison d'agents la plus fréquemment utilisée est l'albendazole et la fumagilline. La durée du traitement est essentiellement dictée par l'évolution clinique et la reconstitution immune sous HAART. À cet égard, l'initiation d'une HAART peut promouvoir la survenue d'une microsporidiose oculaire par un phénomène apparenté à un syndrome de reconstitution immune [69] ou peut, au contraire, contribuer à la résolution d'une microsporidiose oculaire sans que celle-ci ne soit spécifiquement traitée [70].

SYNDROMES MASCARADES : LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

Le lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central survenant dans le cadre de l'infection par le VIH est clairement associé au virus Epstein-Barr (EBV) [71, 72] et est le plus souvent un lymphome à grandes cellules B, plus rarement un lymphome de Burkitt. Le lymphome oculaire est très rare chez le sujet infecté par le VIH. Une étude américaine portant sur mille cent soixante-trois sujets infectés par le VIH n'a retrouvé aucun cas de lymphome oculaire [14]. Chez l'individu infecté par le VIH, le risque de lymphome primaire oculaire est d'autant plus important que le nombre de lymphocytes T $CD4^+$ est plus bas, en général à moins de 50 cellules/mm^3 [32, 73].

L'introduction des HAART a eu pour conséquence une diminution substantielle de l'incidence de lymphome malin non hodgkinien systémique et a permis une survie prolongée des patients atteints de lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central. Le lymphome malin non hodgkinien primaire oculaire du sujet infecté par le VIH peut être associé à un lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central (avec atteinte rétinienne au premier plan), à un lymphome malin non hodgkinien systémique (où l'atteinte choroïdienne prédomine en raison de la dissémination hématogène) ou peut être isolé [74]. Contrairement au lymphome malin non hodgkinien oculaire du sujet VIH-négatif qui survient principalement chez le sujet âgé, le lymphome malin non hodgkinien associé au sida doit être évoqué chez des individus de tout âge et survient en moyenne à un âge plus précoce. Il peut se présenter sous forme d'une vitrite uni- ou bilatérale d'intensité variable, associée ou non à la présence d'une rétinite nécrosante, d'infiltrats sous-rétiniens ou choroïdiens [74-76], d'une vasculite rétinienne [77] ou d'une inflammation en chambre antérieure. L'inflammation répond en général mal au traitement corticostéroïde systémique et péri-oculaire [74]. Les atteintes du segment antérieur sont souvent associées à celles — plus marquées — du segment postérieur [74] mais peuvent occasionnellement être observées isolément chez le sujet infecté par le VIH [78]. Le diagnostic définitif repose sur la biopsie, en principe par vitrectomie. Un bilan systémique complet, incluant une imagerie par résonance magnétique cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire à la recherche d'un lymphome malin non hodgkinien du système nerveux central, doit être entrepris pour exclure d'autres sites d'atteinte lymphomateuse. Le traitement consiste en une radiothérapie ou une chimiothérapie [79]. Le pronostic après traitement d'un lymphome malin non hodgkinien oculaire primaire n'est pas connu ; mais on sait, en revanche, que la survie après traitement d'un lymphome malin non hodgkinien primaire du système nerveux central est significativement plus longue chez les sujets atteints de sida traités par HAART [80].

PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE OU IMMUNE DE LA SURFACE OCULAIRE

BLÉPHARITE ET KÉRATOCONJONCTIVITE SÈCHE

Une étude cas-contrôles menée chez des sujets immunodéficients et immunocompétents avant la pandémie de sida avait démontré que la flore bactérienne des paupières et de la conjonctive n'était pas différente entre les deux groupes [81]. En revanche, les auteurs avaient démontré que les patients immunodéficients avaient une incidence plus élevée d'infection palpébrale ou conjonctivale que les contrôles [81]. De même, la flore oculaire bactérienne de surface n'est pas substantiellement différente, que ce soit qualitativement ou quantitativement, entre les individus VIH-négatifs et les sujets atteints de sida [40, 41], et le degré d'immunosuppression n'influence pas non plus la flore oculaire bactérienne de surface [40].

La symptomatologie et la présentation clinique de la blépharite sont susceptibles d'être majorées chez le sujet infecté par le VIH, en raison de la survenue potentielle de plusieurs facteurs aggravants, tels qu'une kératoconjonctivite sèche (cf. *infra*), des infections opportunistes de la surface oculaire (kératite à HSV, zona du V1, molluscum contagiosum, microsporidiose), plus rarement de néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire. Une blépharite survenant *de novo* et récidivante a également été décrite en association avec la prise d'indinavir (un inhibiteur de protéase) dans le cadre d'une HAART [82].

La kératoconjonctivite sèche est plus prévalente chez le sujet infecté par le VIH que dans la population générale, où la prévalence est de l'ordre de 1 %. Trois études ont retrouvé une prévalence de kératoconjonctivite sèche comprise entre 20 % et presque 40 % chez des sujets infectés par le VIH [83-85], dont une majorité étaient de sexe masculin [83, 85]. De Carlo *et al.* ont en outre démontré que la corrélation entre la symptomatologie et les signes cliniques de sévérité de la kératoconjonctivite sèche était médiocre [85]. Il n'existe pas non plus de relation significative entre le déficit de production aqueuse et le degré d'immunosuppression, mesuré en lymphocytes T CD4/mm^3 [84]. Les causes de cette différence de prévalence n'ont pas été élucidées.

Dans une étude rétrospective portant sur cinq cent trente-neuf individus VIH-positifs dont 70,5 % bénéficiaient d'une HAART, 17,8 % des patients présentaient des symptômes évocateurs de syndrome de l'œil sec, sans corrélation avec le statut immunologique [86]. Les auteurs en concluent que l'incidence de syndrome de l'œil sec reste inchangée en comparaison avec la période précédant l'introduction des HAART [86]. Toutefois, la nature rétrospective de cette étude présente l'inconvénient de n'avoir pas standardisé le diagnostic de kératoconjonctivite sèche, dont le diagnostic reposait sur une constellation clinique regroupant des symptômes évocateurs, l'examen à la lampe à fente et/ou un temps de rupture du film lacrymal (*break-up time*) pathologique [86].

SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

L'exposition du patient sidéen à une multitude de médicaments le prédispose à des effets secondaires cutanéomuqueux dévastateurs comme le syndrome de Stevens-Johnson [87, 88]. Parmi les médicaments incriminés, la névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de

la transcriptase inverse, est connue pour être associée à un syndrome de Stevens-Johnson [87, 88], qui peut engendrer des lésions oculaires comprenant érosions cornéennes persistantes et formation de symblépharon [87, 88]. Les sujets atteints de sida sont susceptibles de développer des atteintes de surface oculaire sévères dans le cadre d'un syndrome de Stevens-Johnson, potentiellement exacerbées par une kératoconjonctivite sèche préexistante [89].

UVÉITES MÉDICAMENTEUSES

Dans le cadre d'un sida, certains médicaments utilisés dans le traitement ou la prophylaxie d'infections opportunistes sont connus pour générer potentiellement des réactions inflammatoires intraoculaires. Les agents le plus souvent incriminés dans ce contexte sont la rifabutine, le cidofovir et, dans une moindre mesure, les sulfamidés. Ce sujet est abordé en détail dans le chapitre 45 consacré aux uvéites médicamenteuses.

Segment postérieur

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

INFECTIONS VIRALES

Rétinopathies herpétiques nécrosantes

Les rétinopathies herpétiques nécrosantes représentent un spectre clinique d'inflammation rétinienne nécrosante d'origine herpétique [90], le plus souvent lié à VZV, plus rarement à HSV-1 ou HSV-2. Deux entités sont particulièrement importantes : le syndrome de nécrose rétinienne aiguë (*Acute Retinal Necrosis*, ARN) et la nécrose rétinienne externe progressive (*Progressive Outer Retinal Necrosis*, PORN).

Acute Retinal Necrosis (ARN)

L'ARN est le plus souvent observée chez l'individu immunocompétent, mais peut être également retrouvée chez le sujet infecté par le VIH dont le degré d'immunosuppression reste modéré ou chez des individus dont l'immunité cellulaire est altérée [90]. Son incidence a été évaluée à un cas pour 1,6 à 2 millions par an au Royaume-Uni [91], sans que l'on ne connaisse de chiffre plus précis chez le sujet VIH-positif. Sa fréquence chez le sujet infecté par le VIH a été évaluée à moins de 1 % [14]. L'ARN du sujet infecté par le VIH est souvent précédée d'une éruption cutanée vésiculaire typique d'un zona du V1 [9-12], ce qui a incité certains cliniciens à recommander un dépistage systématique du VIH chez tout patient de moins de cinquante ans présentant un zona du V1 [10]. En outre, un examen du fond d'œil devrait être systématiquement pratiqué chez tout individu présentant un zona du V1, afin d'exclure une rétinopathie herpétique nécrosante. Une ARN peut également être la manifestation inaugurale d'un sida [9]. L'ARN du sujet sidéen se manifeste généralement lorsque le taux de lymphocytes T $CD4^+$ est inférieur à 100 cellules/mm^3 [12].

À l'ère des HAART, les rétinopathies herpétiques nécrosantes restent rares. Une étude nord-américaine rapporte une prévalence de 0,4 % dans une étude de cohorte de mille six cent trente-deux patients atteints de sida, dont 80 % étaient traités par une HAART au moment de leur inclusion dans l'étude [7]. Une étude prospective indienne portant sur cent patients infectés par le VIH, dont plus des deux tiers étaient sous HAART au moment de l'inclusion dans l'étude, a révélé une prévalence d'ARN de 2 % [92].

Le diagnostic repose sur des critères exclusivement cliniques, établis par l'*American Uveitis Society*, et ne tient compte ni de l'identification d'un agent étiologique particulier, ni du statut immunitaire du patient [93]. Les critères diagnostiques regroupent un ou plusieurs foyers de nécrose rétinienne en périphérie rétinienne (fig. 25-1*a*), progressant de manière circonférentielle et rapidement sans traitement, associés à une vasculopathie occlusive artériolaire (fig. 25-1*b*) et à une inflammation marquée en chambre antérieure et dans le vitré. La nécrose rétinienne se manifeste par des foyers blanc-jaunâtre avec engainement vasculaire, hémorragies et diminution du calibre vasculaire. Une neuropathie optique ou une sclérite peuvent y être inconstamment associées.

Le diagnostic est avant tout clinique. La détermination d'un agent étiologique viral dans les liquides intraoculaires (humeur aqueuse, vitré) peut se faire par détermination du coefficient de Goldmann-Witmer — qui nécessite une production locale d'anticorps suffisante survenant en général tardivement — ou par PCR, qui est probablement plus indiquée lorsque la charge virale est importante.

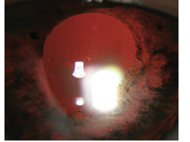
Le traitement, identique à celui de l'individu immunocompétent, doit être instauré sans délai et consiste en l'administration systémique d'un agent antiherpétique, tel que l'acyclovir intraveineux à hautes doses (10 mg/kg trois fois par jour pendant sept à dix jours), suivi d'un relais d'acyclovir oral à 800 mg cinq fois par jour à titre de traitement de fond (*maintenance therapy*). Une alternative est représentée par le valacyclovir oral à hautes doses (2 g trois fois par jour) [94], permettant d'obtenir une concentration plasmatique d'acyclovir comparable à celle qui est observée après administration intraveineuse d'acyclovir. Il n'existe toutefois actuellement aucune donnée quant à l'utilisation du valacyclovir oral en première intention chez les patients immunosupprimés, raison pour laquelle cette alternative n'est pas recommandée pour l'instant chez le patient VIH-positif. Les corticostéroïdes oraux sont souvent utilisés en adjonction chez le sujet immunocompétent, mais leur utilisation n'est pas recommandée en cas d'immunosuppression liée au VIH. La durée du traitement de fond est controversée, particulièrement chez l'individu VIH-positif, et doit tenir compte de l'instauration d'une HAART et de l'éventuelle reconstitution immune qui en découlerait.

Progressive Outer Retinal Necrosis (PORN)

Le PORN représente une autre extrémité du spectre des rétinopathies herpétiques nécrosantes, observée exclusivement chez l'individu immunosupprimé, particulièrement dans le cadre d'un sida. La première description en a été publiée en 1990 par Forster *et al.* [95]. Son incidence n'est pas connue, mais il s'agit d'une manifestation rare de l'infection par le VIH, retrouvée chez moins de 1 % des sujets VIH-positifs [14]. Il se développe en général lorsque l'immunosuppression est sévère, avec un taux de lymphocytes T $CD4^+$ inférieur à 50 cellules/mm^3 [14, 96, 97]. Il peut se présenter simultanément ou consécutivement à un zona du V1 [8, 13, 14]. Rarement, un PORN peut être la manifestation clinique inaugurale d'une infection par le VIH [98].

Sa présentation clinique est caractérisée par la présence de multiples foyers blanchâtres de nécrose, progressant de la périphérie au pôle postérieur, souvent très rapidement, avec épargne des zones immédiatement adjacentes aux vaisseaux, donnant un aspect caractéristique de « boue craquelée » (*cracked mud*) ; il n'y a pas d'atteinte vasculaire et l'inflammation intraoculaire est virtuellement absente, ce qui le différencie de l'ARN. Même si la description clinique implique une atteinte initiale de la rétine externe, le PORN évolue en général très rapidement vers une nécrose de toute l'épaisseur rétinienne. La morbidité visuelle est la conséquence d'une nécrose étendue de la rétine externe et de la survenue fréquente d'un décollement de rétine rhegmatogène [96, 97].

Comme pour l'ARN, le diagnostic est clinique ; la recherche de l'agent étiologique se fait selon les mêmes principes que pour l'ARN, sachant toutefois que le VZV est le pathogène le plus



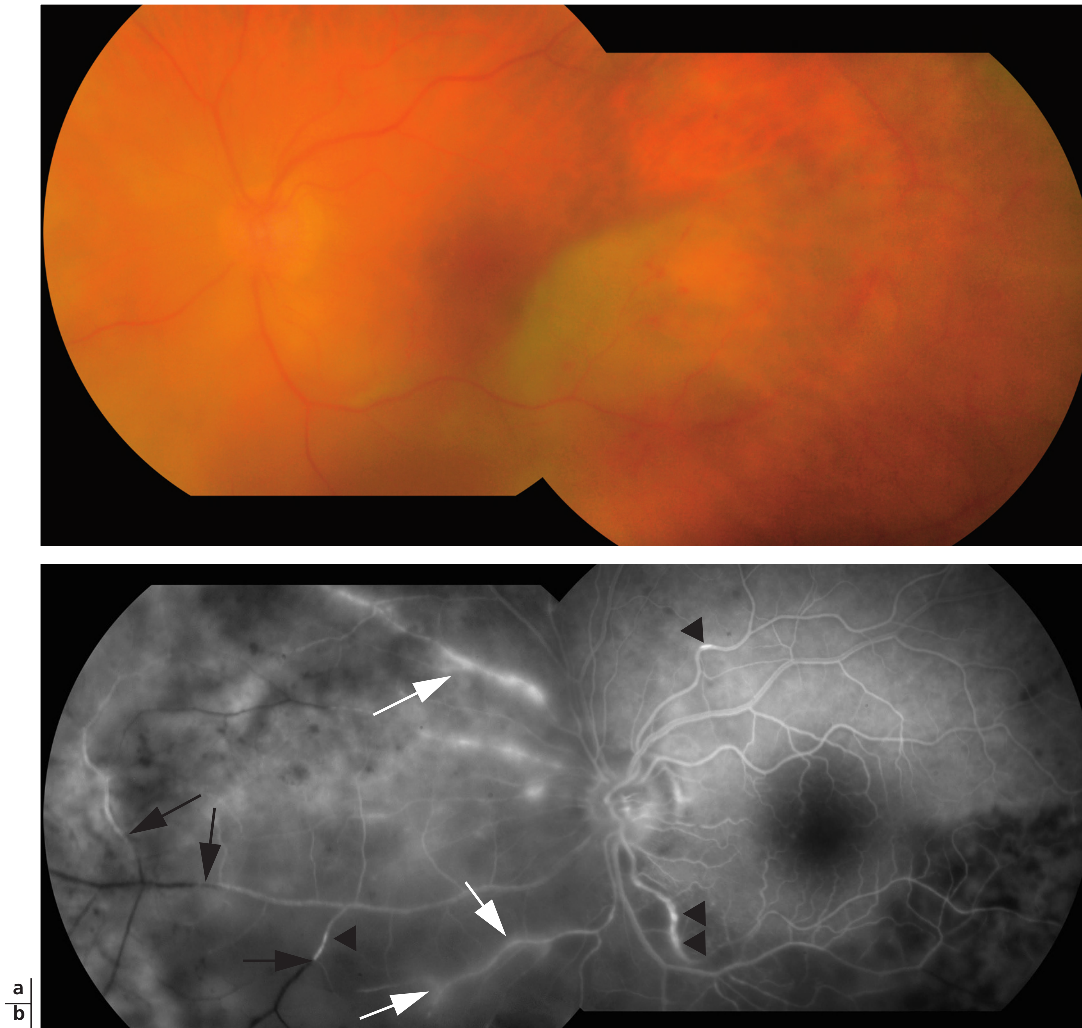


Fig. 25-1 ***Nécrose rétinienne aiguë chez un patient immunocompétent*. a.** *Foyer de nécrose rétinienne aiguë temporal inférieur de l'œil gauche caractérisé par une coloration blanc-jaunâtre avec œdème rétinien et hémorragies rétiniennes.* **b.** *Temps artérioveineux de l'angiographie fluorescéinique avec interruption du remplissage artériel témoignant d'une occlusion artérielle (flèches noires). Une exsudation périvasculaire massive (flèches blanches) et une imprégnation des parois artérielles (pointes de flèches) sont également présentes, témoignant d'une vasculite artérielle marquée.*

fréquent. Le traitement est intraveineux, permettant également de limiter le risque d'atteinte disséminée viscérale et du système nerveux central, et nécessite souvent la combinaison de deux agents antiviraux. En effet, le pronostic visuel après monothérapie intraveineuse (le plus souvent acyclovir) est souvent sombre, avec absence de perception lumineuse dans la moitié à deux tiers des yeux atteints entre quatre semaines et six mois après le diagnostic [96, 97]. La combinaison de deux agents antiviraux est assortie d'un meilleur pronostic visuel [13, 96, 97, 99, 100]. Une combinaison d'agents antiviraux intraveineux (ganciclovir et foscarnet) et intravitréens (ganciclovir ou foscarnet) a également été proposée, et semble résulter en un meilleur pronostic visuel final [100-102]. Un implant de ganciclovir peut venir compléter l'arsenal thérapeutique [98, 102]. Le rôle prophylactique d'une photocoagulation au laser argon en termes de décollement de rétine reste controversé [103].

L'introduction d'une HAART semble modifier l'évolution clinique d'un PORN. Woo *et al.* ont rapporté le cas d'un patient bénéficiant d'une HAART dont les lésions rétiniennes suggestives d'un PORN avaient régressé avant initiation d'un traitement antiherpétique [104] ; les auteurs ont émis l'hypothèse que les lésions devaient avoir régressé grâce à une reconstitution immune sous HAART [104]. Dans un autre cas, le traitement antiherpétique a pu être interrompu avec succès chez un individu sidéen sous HAART [101], suggérant ainsi qu'il peut y avoir un seuil — non connu — de lymphocytes T CD4^{+} à partir duquel le système immunitaire est capable de contrôler le PORN [101]. À l'inverse, Ramsay *et al.* ont observé une recrudescence de rétinite chez un sujet bénéficiant d'un traitement antiherpétique de fond et d'une reconstitution immune sous HAART [98] ; toutefois, les auteurs ne mentionnent qu'une « augmentation de surface de la rétinite », sans plus de précisions concernant l'aspect clinique, ainsi que l'apparition d'une réaction inflammatoire cellulaire dans le vitré, ce qui pourrait évoquer le passage à une forme clinique plus proche de l'ARN chez un patient en voie de reconstitution immune sous HAART ; en outre, le traitement antiherpétique de fond consistait en valacyclovir oral dont le dosage n'est pas précisé et pourrait avoir été subthérapeutique [94].

Rétinite à CMV

Épidémiologie

La rétinite à CMV est la seule atteinte ophtalmique entrant dans la définition d'un sida [2]. Avant l'avènement des HAART, environ 30 % des individus atteints de sida développaient une rétinite à CMV à un moment donné de l'infection par le VIH [105]. Il s'agissait alors d'une manifestation tardive de l'infection par le VIH, dont le risque était significativement corrélé à un taux de lymphocytes T CD4⁺ inférieur à 50 cellules/mm³ [106-108], augurant d'un pronostic vital sombre avec une survie médiane excédant rarement un an. Parmi les sous-populations de patients à risque de développer une rétinite à CMV, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ont le risque le plus élevé [7, 14, 109], probablement en raison d'une séroprévalence pour le CMV approchant 100 % dans cette population. L'avènement des HAART a marqué une étape décisive dans l'épidémiologie de la rétinite à CMV [110], caractérisée par une survie prolongée des individus atteints [111] et par une diminution importante des cas incidents [110, 112-114]. Cette dernière observation a été attribuée à la reconstitution du répertoire de lymphocytes T CD4⁺ spécifiques au CMV [115, 116], pour autant que des clones de lymphocytes T CD4⁺ spécifiques au CMV aient « survécu » à l'infection par le VIH ; dans le cas contraire, l'individu n'est pas protégé contre la rétinite à CMV même si son taux absolu de lymphocytes T CD4⁺ est plus élevé en réponse aux HAART [117].

En dépit de l'impact globalement positif des HAART, la rétinite à CMV reste un problème important, à plus forte raison du fait que la survie des individus infectés par le VIH s'est substantiellement prolongée : étant donné qu'un grand nombre d'individus a souffert d'une rétinite à CMV avant l'arrivée des HAART, la morbidité visuelle en lien avec ses complications (principalement le décollement de rétine) reste préoccupante [118]. Plusieurs études menées en Amérique du Nord et en Inde ont démontré que la prévalence de la rétinite à CMV se maintient aux alentours de 20 % [7, 92], et ce dans des populations de sujets VIH-positifs dont la couverture antirétrovirale par HAART varie de 68 % à 80 % [7, 92]. Dans une étude de cohorte, 22,5 % du total des patients atteints de rétinite à CMV avaient une rétinite à CMV non diagnostiquée jusqu'au moment de l'inclusion dans l'étude [7]. Une étude rétrospective portant sur cent vingt-six cas de rétinite à CMV a révélé qu'une exposition aux HAART était retrouvée chez environ 70 % des patients [119]. Ces chiffres démontrent bien que la rétinite à CMV demeure une cause de morbidité oculaire prépondérante chez le sujet infecté par le VIH, loin devant d'autres infections opportunistes de la rétine [7]. Actuellement, les nouveaux cas de rétinite à CMV se déclarent essentiellement chez des sujets VIH-positifs déjà au bénéfice d'une HAART mais présentant un échec thérapeutique à celle-ci et des taux de lymphocytes T CD4⁺ bas [7, 119] ; moins fréquemment, une rétinite à CMV peut survenir alors que le taux de lymphocytes T CD4⁺ est élevé [7, 119], suggérant que l'immunité spécifique au CMV n'a pu être restaurée malgré l'initiation d'une HAART. Une rétinite à CMV peut également survenir dans les premières semaines suivant l'instauration d'une HAART, alors que le taux de lymphocytes T CD4⁺ est en train de remonter [119, 120].

Présentation clinique

La rétinite à CMV peut être uni- ou bilatérale, et peut toucher toute portion de la rétine [121]. Cependant, la maladie se manifeste initialement par un ou, plus rarement, deux foyers de rétinite adjacent(s) aux vaisseaux (fig. 25-2) [121], reflétant probablement la dissémination hématogène du CMV. Une atteinte exclusive de la fovéa ou une papillite isolée sont plus rares. La localisation de lésions de rétinite à CMV peut se faire en utilisant un découpage de la rétine en zones [122]. L'image clinique typique est celle d'une lésion blanchâtre d'opacité variable (témoignant d'une nécrose associée à un œdème de la rétine ; fig. 25-3), dont le bord a un aspect sec et granulaire, irrégulier, associé à la présence de petits foyers punctiformes satellites (cf. flèches en fig. 25-3) reflétant la progression de l'infection au sein de la rétine normale. Des hémorragies rétiniennes sont présentes en quantité variable. L'infection s'étend ensuite de manière centrifuge et inexorable [123] si elle n'est pas traitée et qu'une immunosuppression sévère persiste, résultant en une destruction totale de la rétine [124]. Traditionnellement, deux variantes étaient distinguées, l'une dite fulminante ou œdémateuse, considérée comme plus sévère, et l'autre dite indolente ou granulaire. Cette distinction paraît toutefois trop arbitraire et ne permet pas de catégoriser toutes les lésions [121] ; il semble plus utile de considérer les lésions de rétinite à CMV comme s'inscrivant dans un continuum clinique, en les

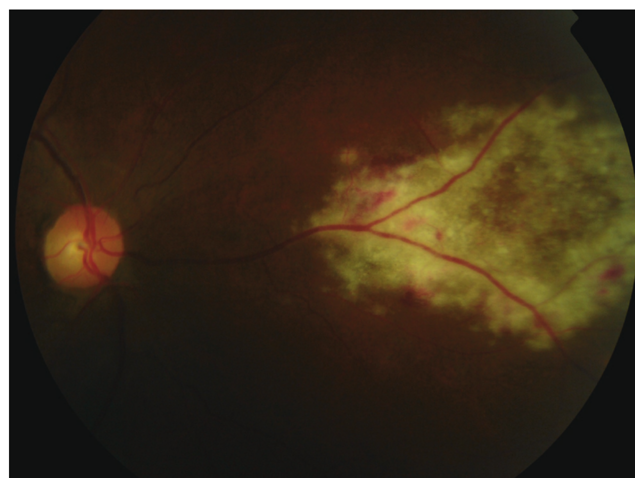
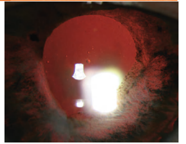


Fig. 25-2 ***Foyer de rétinite à CMV situé à proximité immédiate d'un grand axe vasculaire chez une patiente atteinte de sida ne bénéficiant pas d'une HAART.*** *On note l'aspect granulaire de la lésion ainsi que de ses bords, associé à quelques hémorragies rétiniennes.*



Fig. 25-3 ***Foyer de rétinite à CMV parapapillaire de l'œil droit, ayant mené au diagnostic de sida, chez un patient dont le taux de lymphocytes T CD4⁺ était de 12 cellules/mm³.*** *Le foyer de nécrose a une opacité marquée. De petits foyers satellites (flèches), signes précurseurs d'une progression en rétine saine de l'infection à CMV, sont situés en avant du foyer principal.*



décrivant en fonction de leur opacité, laquelle dépend de la localisation anatomique au sein de la rétine (et donc de l'épaisseur rétinienne) et reflète l'activité du CMV [121, 122, 125]. Il n'y a en général que peu d'inflammation intraoculaire associée [121, 124, 126], bien que l'inflammation semble corrélée à la sévérité de l'atteinte rétinienne [121]. Une présentation clinique atypique est retrouvée chez une minorité de patients sous forme d'une angéite « givrée » (*frosted branch angiitis*).

La rétinite à CMV est symptomatique chez environ 80 % des patients [121, 126], se manifestant notamment par une vision trouble, des scotomes ou des myodésopsies. Même si une atteinte du pôle postérieur est souvent associée à la présence de symptômes de type scotomes absolus ou vision trouble, la corrélation entre localisation en zone 1 et présence de symptômes n'est pas statistiquement significative [121]. Les lésions périphériques de petite taille sont plus susceptibles d'être asymptomatiques [121].

Décollement de rétine

Avant l'introduction des HAART, un décollement de rétine rhegmatogène venait compliquer la rétinite à CMV chez un peu plus d'un tiers des patients, avec un risque estimé à 38 % un an après le diagnostic [127]. Les facteurs de risque pour le développement d'un décollement de rétine sont la durée de l'infection par le CMV, les lésions de grande taille, la localisation antérieure des foyers de rétinite avec extension jusqu'à l'ora serrata et la base du vitré, l'âge, un taux de lymphocytes T $CD4^+$ bas et un antécédent de décollement de rétine dans l'œil adelphe. Le risque de développer un décollement de rétine est plus faible chez les individus au bénéfice d'une HAART [128], probablement en raison d'une réduction de la taille des lésions. Le traitement standard de tels décollements repose sur la vitrectomie associée à une tamponnade interne par huile de silicone.

Uvéite de reconstitution immune

L'uvéite de reconstitution immune a été décrite par deux groupes simultanément en 1998 [129, 130]. Elle correspond à une inflammation intraoculaire de degré variable observée chez un sujet VIH-positif dont l'immunité se reconstitue après initiation d'une HAART. Cette forme d'inflammation touche par définition des yeux qui ont des antécédents de rétinite à CMV [131, 132]. On admet que sa pathogenèse repose sur une capacité accrue du système immunitaire — en voie de reconstitution sous l'effet des HAART — à élaborer une réponse inflammatoire dirigée contre des antigènes du CMV [117]. Plus qu'une réaction inflammatoire d'intensité définie, l'uvéite de reconstitution immune représente plutôt une modification de l'inflammation intraoculaire par rapport à ce qu'elle pouvait être avant l'initiation d'une HAART [118, 125]. Son incidence a été évaluée entre 0,1 et 0,8 par personne-année [133, 134]. La prévalence de l'uvéite de reconstitution immune chez les individus présentant une reconstitution immune (taux de lymphocytes T $CD4^+$ supérieur à 100 cellules/mm^3) a été évaluée à 9,6 % [135]. Les facteurs de risque pour le développement d'une uvéite de reconstitution immune sont la taille des lésions [136] et l'utilisation de cidofovir pour le traitement de la rétinite à CMV [137]. Il semblerait cependant qu'un traitement plus agressif de la rétinite à CMV soit associé à un risque plus faible d'uvéite de reconstitution immune [132, 133, 138], peut-être en raison d'une réduction plus importante de la quantité de CMV dans l'œil. L'uvéite de reconstitution immune se manifeste par une réaction inflammatoire de sévérité variable en chambre antérieure et dans le vitré [129, 130], le plus souvent transitoire [129, 131, 132], survenant en principe dans les premières semaines suivant le début d'une HAART. La morbidité visuelle est liée à la survenue de complications plus tardives et chroniques de l'inflammation que sont, surtout, l'œdème maculaire, mais aussi les membranes épirétiniennes, la cataracte et une néovascularisation papillaire ou rétinienne. Il n'existe pas de moyen efficace pour prévenir la survenue d'une uvéite de reconstitution immune ; en particulier, l'utilisation prolongée et continue d'un traitement anti-CMV après reconstitution immune ne semble pas avoir d'impact majeur sur le risque de développer une uvéite [137]. En revanche, l'introduction d'une HAART *après* la phase d'induction du traitement de la rétinite à CMV, lorsque cette dernière est totalement inactive et contrôlée, peut permettre de diminuer le risque de développer une uvéite de reconstitution immune [139]. Le traitement est celui des complications et, avant tout, de l'œdème maculaire. À cet égard, une corticothérapie topique péri-oculaire (sous-ténonienne postérieure ou péribulbaire), intravitréenne ou systémique peut être prescrite, mais l'œdème maculaire est souvent résistant aux corticostéroïdes [140]. Quand bien même une résolution anatomique de l'œdème maculaire peut être objectivée, une amélioration fonctionnelle n'y est pas nécessairement associée ; l'effet thérapeutique des corticostéroïdes est en outre souvent limité dans le temps, avec des récidives fréquentes [118].

Diagnostic

Le diagnostic de la rétinite à CMV est clinique. Les sérologies CMV ne sont pas utiles. Le diagnostic différentiel d'une forme débutante de rétinite à CMV doit se faire avec les taches cotonneuses de la rétinopathie du VIH (fig. 25-4). Les taches cotonneuses sont mieux délimitées, n'ont pas un aspect granulaire et ne sont pas associées à des hémorragies ou à des lésions satellites. Dans les formes plus avancées, la rétinite à CMV peut occasionnellement être confondue avec d'autres rétinopathies nécrosantes, comme une rétinochoroïdite toxoplasmique — qui n'est, en principe, pas accompagnée d'hémorragies —, une rétinopathie herpétique nécrosante, une rétinite syphilitique ou un lymphome.

Traitement

De nombreux agents thérapeutiques ont été développés et utilisés pour traiter la rétinite à CMV, exploitant plusieurs voies d'administration, comprenant la voie intraveineuse, intravitréenne et orale. Leurs propriétés, leur efficacité ainsi que leurs effets secondaires ont fait l'objet d'une revue détaillée [125]. Aucun des agents thérapeutiques n'est virucide.

À l'ère des HAART, certains cas de rétinite à CMV ont spontanément régressé et se sont inactivés sous l'effet du seul traitement



Fig. 25-4 ***Œil gauche du même patient qu'en fig. 25-3.*** *Trois taches cotonneuses sont présentes (flèches). Il n'y a pas d'hémorragies associées et les taches sont bien circonscrites.*

antirétroviral [119, 141-143]. En dépit de ces cas anecdotiques, toute lésion de rétinite à CMV diagnostiquée devrait faire l'objet d'un traitement anti-CMV adéquat ; l'approche thérapeutique initiale la plus fréquente consiste en l'administration de valganciclovir oral à dose d'induction (900 mg deux fois par jour). La durée de cette phase d'induction n'est pas déterminée ; certains experts recommandent de la prolonger jusqu'à inactivation complète des lésions cliniquement [118]. L'avantage majeur du valganciclovir est la voie d'administration orale, permettant d'éviter une hospitalisation, de réduire les coûts et de limiter les effets secondaires classiquement associés à la voie d'administration intraveineuse. L'introduction d'une HAART se fait en principe *après* avoir initié le traitement de la rétinite à CMV et lorsque cette dernière est bien contrôlée, de manière à limiter le risque d'uvéite de reconstitution immune [139], pour autant que cela soit possible et en étroite collaboration avec un infectiologue. Un implant de ganciclovir suturé à la pars plana peut être envisagé chez les individus présentant une lésion maculaire ou en zone 1 avec menace directe de la fonction visuelle [118, 125], sachant que cette option permet d'obtenir une dose de ganciclovir plus importante localement. Sous traitement adéquat, l'opacité des lésions de rétinite à CMV va diminuer, puis laisser progressivement place à une cicatrice fibrogliale fine associée à des remaniements de l'épithélium pigmentaire sous-jacent (fig. 25-5).

Il n'existe aucun consensus concernant le moment le plus indiqué pour interrompre le traitement de la rétinite à CMV. Une telle décision sera fondée sur une preuve de reconstitution immune (durée de la HAART, maintien d'une élévation du taux de lymphocytes T $CD4^+$, maintien d'une charge virale VIH basse voire indétectable) et sur une inactivité prolongée des lésions de rétinite. Dans la pratique courante, le traitement est très souvent maintenu au minimum trois à six mois avant d'envisager son interruption. En cas de réactivation de la rétinite à CMV chez un individu au bénéfice d'une HAART — ce qui laisse supposer que le patient présente un échec thérapeutique à la HAART en cours —, le traitement anti-CMV doit être repris selon l'approche décrite ci-dessus ; parallèlement, le régime thérapeutique antirétroviral est susceptible de devoir être modifié de manière à assurer une reconstitution immune durable.

La surveillance des patients chez qui le traitement anti-CMV a été interrompu et qui bénéficient d'une reconstitution immune sous HAART est cruciale, sachant qu'une réactivation de rétinite à CMV est possible et qu'elle peut être totalement asymptomatique [119]. La surveillance est à la fois clinique et biologique, comprenant un examen périodique du fond d'œil (tous les trois mois, par exemple) ainsi qu'un suivi étroit du taux de lymphocytes T $CD4^+$ et de la charge virale VIH. Alors que le taux de

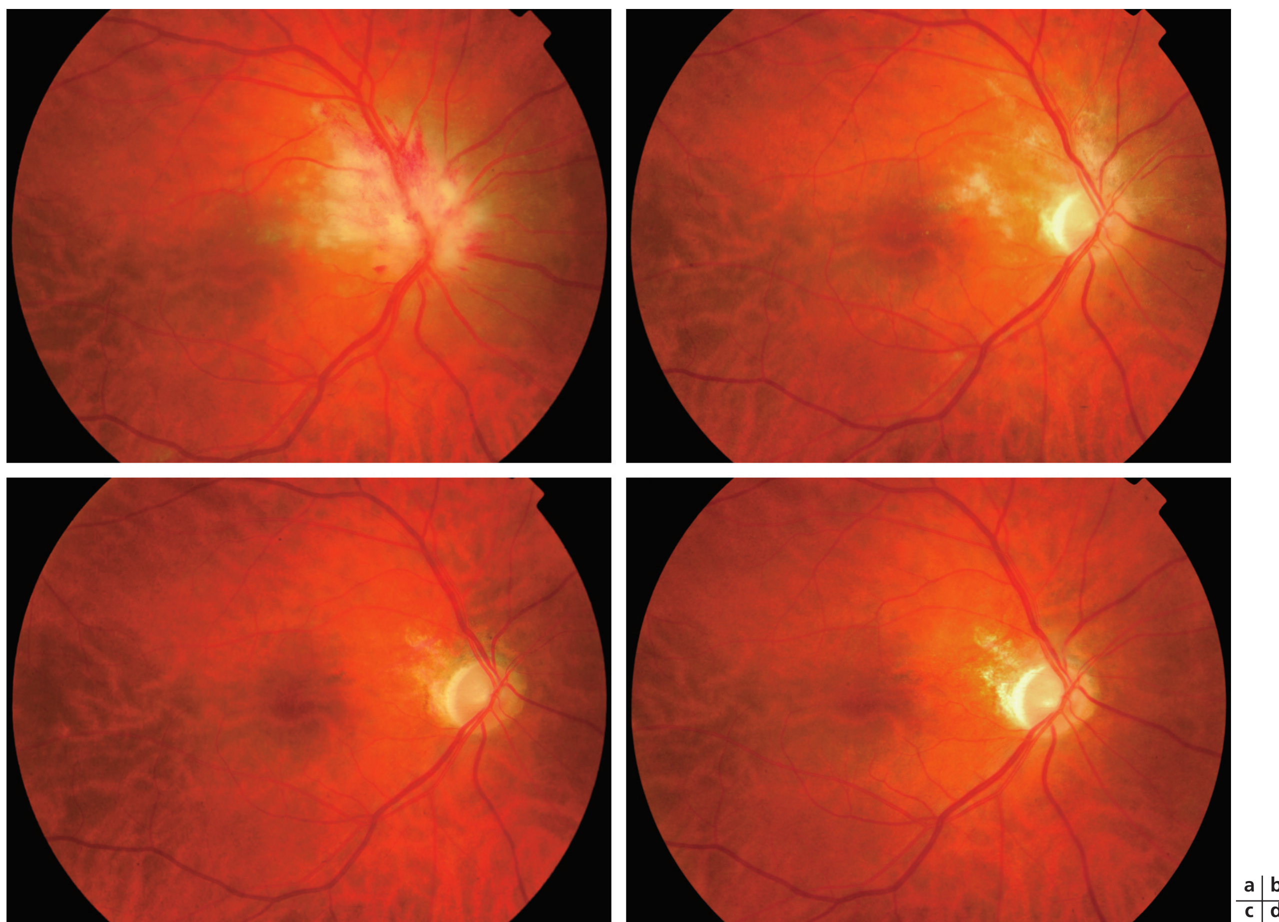
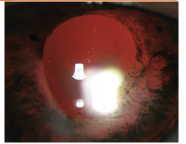


Fig. 25-5 ***Évolution de la rétinite à CMV du même patient qu'en fig. 25-3, sous traitement de valganciclovir.*** *L'opacité de la lésion principale diminue au fil du traitement et laisse place à une cicatrice partiellement atrophique, caractérisée par des remaniements de l'épithélium pigmentaire.* **a.** *Aspect initial avant traitement.* **b.** *Aspect à un mois de traitement par valganciclovir 900 mg deux fois par jour.* **c.** *Aspect à trois mois de traitement par valganciclovir 900 mg deux fois par jour.* **d.** *Aspect à cinq mois de traitement par valganciclovir, la posologie en cours ayant été réduite à 900 mg par jour depuis deux mois.*



lymphocytes T CD4$^+$ semble être un facteur prédictif de rétinite à CMV moins fiable chez l'individu sous HAART [119], une charge virale VIH élevée ou en augmentation semble être un élément supplémentaire prédictif de réactivation ou de nouvelle rétinite à CMV [119, 144]. L'information aux patients est également capitale [118], notamment eu égard aux symptômes évocateurs d'une réactivation ou du développement d'une nouvelle rétinite.

Virus polyoma

Les deux polyomavirus humains les plus répandus sont le virus JC et le virus BK. Le virus JC est l'agent étiologique de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, affection définissant un sida [2]. Outre les manifestations neuro-ophtalmologiques de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, comprenant notamment des déficits campimétriques homonymes, des paralysies oculomotrices nucléaires ou supranucléaires, ou une cécité corticale [145], le virus JC a été mis en évidence dans 32 % des yeux de patients atteints de sida contre seulement 5 % des yeux de sujets non sidéens [146]. La signification et les répercussions cliniques de cette observation ne sont pas connues.

Le virus BK a été associé à une rétinite multifocale périphérique d'évolution lente, caractérisée par des lésions circulaires grisâtres touchant la rétine externe, parfois dépigmentées en leur centre et entourées d'un halo [147, 148]. La rétinite peut progresser postérieurement et entraîner une baisse d'acuité visuelle importante [147].

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Treponema pallidum

Une co-infection syphilis-VIH n'est pas rare, en raison des facteurs de risque liés au comportement sexuel [149]. En outre, la présence d'un chancre syphilitique est susceptible d'accroître le risque de transmission du VIH. En conséquence, tout patient suspect de syphilis devrait subir un test de dépistage du VIH et *vice versa* [52, 150-152]. La syphilis reste une cause rare d'uvéite chez l'individu infecté par le VIH et ne semble pas être significativement plus fréquente que chez le sujet immunocompétent [3] : dans une revue rétrospective de plus de deux mille sujets infectés par le VIH (avec ou sans sida), une syphilis oculaire n'a été diagnostiquée que chez 0,6 % des patients [51] ; plus récemment, une prévalence d'uvéite syphilitique de 0,1 % au moment de l'inclusion dans une étude de cohorte de sujets atteints de sida a été rapportée [7] — 80 % des mille six cent trente-deux participants à l'étude étaient traités par HAART au moment de leur inclusion dans l'étude [7].

Les manifestations oculaires de la syphilis dans le cadre de l'infection par le VIH sont analogues à celles rencontrées chez l'individu immunocompétent. Toutefois, l'infection par le VIH peut modifier l'évolution naturelle de la syphilis avec, notamment, une augmentation de la fréquence de neurosyphilis précoce [50, 153], une augmentation du taux de récidive, un accroissement du risque de lésions disséminées et une progression plus rapide [153]. Les quatre stades classiquement décrits de la maladie (syphilis primaire, syphilis secondaire, syphilis latente et syphilis tertiaire) peuvent être moins bien délimités [154] et même être présents simultanément chez le sujet infecté par le VIH [49, 155], rendant leur distinction moins utile chez le sujet VIH-positif avec syphilis oculaire [152]. La maladie peut suivre un cours plus agressif et plus sévère chez l'individu VIH-positif, y compris sur le plan ophtalmologique [49, 50, 156]. Fréquemment, une neurosyphilis symptomatique ou asymptomatique, confirmée à l'analyse du liquide cérébrospinal, est concomitante aux manifestations ophtalmologiques de la syphilis [49-51, 155, 156]. La prévalence de neurosyphilis chez le sujet VIH-positif présentant une syphilis oculaire a été estimée entre 85 % et 100 % [155, 156].

Chez le sujet infecté par le VIH, l'atteinte syphilitique du segment postérieur est très hétérogène et comprend une vitrite [49-51], qui peut être isolée [50, 157], une rétinite [50, 51] (fig. 25-6*a*), parfois nécrosante [49-51, 158] et difficile à distinguer cliniquement d'une rétinite à CMV ou d'une ARN [51], une neurorétinite [50], une papillite [49, 50], une névrite optique rétrobulbaire [50, 159, 160] ou une périnévrite optique [50]. Les lésions rétiniennes peuvent être jaunâtres et avoir un aspect placoïde, évoquant une épithéliopathie en plaques [161]. Une atteinte choroïdienne profonde sans lésion rétinienne franche peut être observée et des lésions choroïdiennes peuvent être visualisées à l'aide de l'angiographie au vert d'indocyanine [162]. Une atrophie optique et rétinienne a également été décrite [51]. La présence d'un œdème papillaire de stase est très fortement suggestive d'une neurosyphilis concomitante, en particulier d'une méningite syphilitique (fig. 25-6*b*).

Chez le sujet infecté par le VIH, les tests sérologiques non tréponémiques (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL ; *Rapid Plasma Reagin*, RPR) sont susceptibles d'être faussés, du fait qu'ils reposent sur une réponse immune humorale de l'hôte et que cette réponse est souvent altérée par la dysfonction immunitaire induite par le VIH. Des résultats sérologiques faux positifs avec titres inhabituellement élevés d'anticorps peuvent être ainsi obtenus [151], en raison de l'hypergammaglobulinémie secondaire à une activation polyclonale des lymphocytes B parfois présente chez le sujet



Fig. 25-6 ***Rétinite syphilitique.*** a | b
a. *Foyer de rétinite syphilitique visible aux temps artérioveineux de l'angiographie fluorescéinique chez une patiente de cinquante ans qui présentait depuis une semaine une uvéite antérieure non granulomateuse et fibrineuse bilatérale. La patiente n'avait aucun antécédent médical particulier. Les investigations effectuées ont révélé une séropositivité pour le VIH, un taux de lymphocytes T CD4$^+$ à 230 cellules/mm^3, ainsi que des titres très élevés de VDRL et FTA-abs.* **b.** *Œdème papillaire de stase bilatéral chez la même patiente. La ponction lombaire a confirmé la présence d'une neurosyphilis avec méningite syphilitique.*

infecté par le VIH [149]. Même après traitement adéquat de la syphilis, un sujet infecté par le VIH peut conserver des titres élevés de VDRL, alors que le VDRL se négative toujours après traitement chez l'individu immunocompétent. Plus rarement, les tests sérologiques non tréponémiques peuvent être faux négatifs chez le sujet infecté par le VIH [151], alors même que le tableau clinique est hautement suggestif de syphilis. La confirmation du diagnostic de syphilis repose sur les tests sérologiques tréponémiques (*Fluorescent Treponemal Antibody absorption test*, FTA-abs ; *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*, TPHA) qui sont hautement sensibles et spécifiques et restent positifs à vie, y compris après traitement ; des résultats faux positifs peuvent être obtenus chez des individus infectés par d'autres spirochètes (par exemple, *Borrelia* spp.). Des résultats faux négatifs avec le TPHA et le FTA-abs ont également été décrits chez les sujets infectés par le VIH qui avaient des antécédents de syphilis [163], et les tests tréponémiques peuvent occasionnellement se négativer après traitement de la syphilis chez le sujet infecté par le VIH. Aussi le clinicien doit-il confronter rigoureusement les éléments cliniques avec les résultats des investigations sérologiques. Dans la pratique clinique, toute suspicion de syphilis oculaire nécessite confirmation du diagnostic par un test non tréponémique et un test tréponémique ; un exemple de combinaison est VDRL et FTA-abs. Parmi les investigations complémentaires d'un individu VIH-positif présentant une syphilis oculaire [151], une ponction lombaire avec test VDRL du liquide cérébrospinal est fermement recommandée, considérant qu'une neurosyphilis est souvent concomitante [49-51, 155, 156].

Les modalités thérapeutiques de la syphilis oculaire, indépendamment de la présence ou non d'une co-infection par le VIH, sont celles de la neurosyphilis [151], à savoir pénicilline G intraveineuse 12 à 24 millions d'unités par jour pendant dix à quatorze jours. En cas d'allergie documentée à la pénicilline, l'alternative est la ceftriaxone [151], bien que son efficacité soit moindre, ou une désensibilisation à la pénicilline [52, 151]. Après traitement, un suivi régulier clinique et sérologique est indispensable afin de s'assurer de l'absence de récidive ; en effet, des récidives de neurosyphilis ou d'atteinte oculaire [51, 152] ont été observées même après traitement bien conduit.

SYPHILIS OCULAIRE ET VIH

La co-infection syphilis-VIH est possible, ce qui impose de rechercher une syphilis chez tout individu VIH-positif et *vice versa*.
La syphilis oculaire est rare dans le contexte d'une infection par le VIH (prévalence inférieure à 1 %).
Le tableau clinique ophtalmique est très hétérogène. Toute structure oculaire peut être touchée. Une image de rétinite nécrosante mimant une ARN ou une toxoplasmose est possible.
Une neurosyphilis concomitante est fréquente, à confirmer ou à exclure par ponction lombaire.
Le traitement de la syphilis oculaire est identique à celui de la neurosyphilis : pénicilline G intraveineuse à hautes doses.
La récidive est possible même après traitement adéquat.

Mycobactéries non tuberculeuses

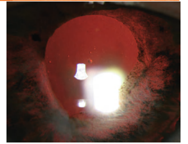
Les atteintes ophtalmiques secondaires à des mycobactéries non tuberculeuses sont exceptionnelles. Les premières descriptions d'atteinte ophtalmique par *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) chez le sujet infecté par le VIH étaient des cas d'autopsie [164-166]. Plus récemment, des cas d'endophtalmie endogène secondaire à une infection disséminée à MAC ont été rapportés [167, 168]. Une choroïdite multifocale avec panuvéite à MAC a également été décrite dans le cadre d'une reconstitution immune chez un individu atteint de sida et traité par HAART [169]. Il n'existe toutefois aucune description clinique qui définisse plus précisément et spécifiquement ce que pourrait être une choroïdite à MAC. Le traitement est celui de l'infection disséminée à MAC et requiert une polyantibiothérapie systémique.

Mycobacterium tuberculosis

L'incidence de tuberculose à l'échelle mondiale est de 139 pour 100 000 pour l'année 2006, ce qui représente 9,2 millions de nouveaux cas, en légère hausse par rapport à 2005 en raison de la croissance démographique mondiale [170]. Parmi ces nouveaux cas, 0,7 million sont VIH-positifs [170]. Il existe une association établie entre le risque de développer une tuberculose après exposition à *Mycobacterium tuberculosis* et l'infection par le VIH, probablement en raison de la déficience de l'immunité cellulaire caractéristique de l'infection par le VIH. On sait en effet que la co-infection VIH-tuberculose renforce l'effet pathogène de *Mycobacterium tuberculosis* [171]. La prévalence de tuberculose chez les sujets atteints de sida est cinq cents fois plus élevée que dans la population générale, et les individus infectés par le VIH qui ont un test de Mantoux positif ont un risque de 8 % par an de développer une tuberculose [172], comparé à un risque de 5 % à 10 % sur l'ensemble de la vie de développer une tuberculose dans la population VIH-négative.

L'épidémiologie de la tuberculose oculaire est difficile à établir dans la mesure où les critères diagnostiques de la tuberculose oculaire se fondent sur le diagnostic d'une primo-infection associé à une atteinte oculaire compatible avec une tuberculose, ce qui explique certainement les différences parfois importantes dans les taux d'incidence reportés pour la tuberculose oculaire. Malgré ces différences, la tuberculose oculaire reste rare chez l'individu VIH-positif. La fréquence d'atteinte oculaire chez l'individu VIH-positif présentant une tuberculose a été évaluée dans trois études prospectives [92, 173, 174] et deux études rétrospectives [14, 55]. Dans une étude menée sur le continent africain au Malawi, Beare *et al.* ont observé des granulomes choroïdiens compatibles avec une tuberculose chez 2,8 % des sujets atteints de tuberculose et de sida [174]. Une incidence de 18 % de manifestations ophtalmiques compatibles avec une tuberculose oculaire a été retrouvée dans une autre étude, menée en Espagne, portant sur cent sujets avec diagnostic de tuberculose confirmé par culture ; sur les dix-huit sujets en question, onze étaient VIH-positifs [173]. Une étude américaine portant sur mille cent soixante-trois sujets infectés par le VIH n'a retrouvé qu'un seul cas de choroïdite tuberculeuse présumée [14]. Enfin, plus récemment, deux études menées en Inde (l'une rétrospective [55], l'autre prospective [92]), pays qui a rapporté le plus grand nombre de cas de tuberculose en 2008 [170], ont rapporté une prévalence de tuberculose oculaire de l'ordre de 2 %. Dans l'une de ces séries [55], tous les patients qui présentaient une tuberculose oculaire active avaient une tuberculose pulmonaire, corroborant ainsi l'hypothèse que la tuberculose oculaire survient le plus souvent après primo-infection pulmonaire qui dissémine ensuite par voie hématogène [53, 55]. Le taux de lymphocytes T $CD4^+$ auquel survient la tuberculose oculaire est très variable, mais est en moyenne inférieur à 200 cellules/mm^3 [55, 175] ; il n'existe cependant aucune corrélation entre la présentation clinique de tuberculose oculaire chez le sujet infecté par le VIH et le taux de lymphocytes T $CD4^+$ [55].

Les manifestations cliniques de la tuberculose oculaire chez le sujet VIH-positif sont similaires à celles du sujet immunocompétent, et peuvent apparaître alors même que l'infection tuberculeuse systémique est bien contrôlée par un traitement antituberculeux adéquat [55]. La manifestation la plus fréquente consiste en des granulomes choroïdiens (ou tuberculomes choroïdiens) [55, 173-176] ;



une choroïdite [173], une choriorétinite [175], un abcès sous-rétinien (qui peut dégénérer en panophtalmie) [55] ou une panophtalmie [55] peuvent également être observés. Une panophtalmie semble pouvoir se développer à des degrés divers d'immunosuppression [55], avec un taux de lymphocytes T CD4^{+} variant de 24 à 263 cellules/mm^{3} [55]. La survenue d'une panophtalmie, caractérisée par un degré d'inflammation extrêmement important, chez des sujets fortement immunosupprimés reste difficilement explicable. En revanche, deux cas ont présenté une panophtalmie tuberculeuse (prouvée par histopathologie et PCR) sous HAART ; l'un de ces cas, sans traitement antituberculeux, avait vu son taux de lymphocytes T CD4^{+} plus que doubler (de 263 à 560 cellules/mm^{3}) avant qu'un abcès sous-rétinien diagnostiqué trois mois auparavant ne dégénère en panophtalmie [55]. Ce cas particulier est probablement illustratif d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immune chez un patient sous HAART dont le système immunitaire est à nouveau capable de générer une réaction inflammatoire plus marquée en réponse à des antigènes mycobactériens [55]. En conséquence, une HAART ne devrait idéalement être initiée que lorsque le patient tuberculeux est déjà au bénéfice d'un traitement antituberculeux efficace.

Le diagnostic *définitif* de tuberculose oculaire repose sur la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* (par culture ou par PCR) dans des liquides (humeur aqueuse, vitré) ou des biopsies tissulaires, ou sur l'analyse histopathologique de tissus oculaires. Si un diagnostic définitif ne peut être confirmé par ces méthodes, mais qu'une tuberculose systémique active est démontrée et que les manifestations ophtalmiques sont suggestives, le diagnostic sera celui d'une tuberculose oculaire *présumée*.

Le traitement de la tuberculose oculaire consiste en une quadrithérapie d'isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol, étant donné qu'il s'agit d'une manifestation secondaire de la tuberculose et non d'une manifestation de primo-infection. Il n'existe malheureusement pas d'étude prospective randomisée à ce sujet. La durée du traitement peut être prolongée et d'autres médicaments antituberculeux sont susceptibles d'être nécessaires chez le sujet infecté par le VIH [53].

TUBERCULOSE OCULAIRE ET VIH

L'association entre infection par le VIH et risque de développer une tuberculose après exposition à *Mycobacterium tuberculosis* est établie.
La prévalence de tuberculose chez les sujets atteints de sida est cinq cents fois plus élevée que dans la population générale.
La prévalence de tuberculose oculaire dans la population infectée par le VIH n'excède pas 2 %.
La tuberculose oculaire survient en général lorsque le taux de lymphocytes T CD4^{+} est inférieur à 200 cellules/mm^{3}.
La manifestation ophtalmique la plus fréquente est un granulome choroïdien.
Le traitement repose sur une quadrithérapie antituberculeuse, de durée souvent prolongée.

Autres infections bactériennes

Deux cas de rétinite bactérienne endogène ont été décrits chez deux patients homosexuels atteints de sida et ayant eu un contact sexuel entre eux [177]. L'examen clinique révélait de multiples foyers de rétinite à croissance lente, associés à la présence de volumineux décollements séreux rétiniens. Une biopsie rétinienne a révélé la présence de bactéries à gram positif intracellulaires non identifiées. L'évolution a été favorable sous traitement de vancomycine intraveineuse relayée ensuite par doxycycline orale.

INFECTIONS FONGIQUES

Candida albicans

L'incidence d'endophtalmie endogène à *Candida* n'est pas plus importante chez le sujet VIH-positif que dans la population non-VIH. Les signes cliniques ainsi que le traitement sont analogues à ceux du sujet immunocompétent.

Histoplasma capsulatum

Cf. *supra*, « Segment antérieur ».

Cryptococcus neoformans

Dans le cadre d'une infection par le VIH, la cryptococcose représente une affection opportuniste touchant essentiellement les poumons et le système nerveux central. La manifestation ophtalmique la plus fréquente d'une cryptococcose est une neuropathie optique, qui peut se présenter sous forme d'un œdème papillaire (secondaire à une hypertension intracrânienne), d'une névrite optique rétrobulbaire ou d'une atrophie optique [14, 178]. On pense que la neuropathie optique résulte d'un envahissement direct du nerf optique par une infection cryptococcique du système nerveux central, plus particulièrement une méningite, retrouvée chez 13 % des patients dans une étude menée avant l'ère des HAART sur sept cent quatre-vingt-un patients atteints de sida [14]. D'autres manifestations neuro-ophtalmologiques peuvent être observées, notamment des paralysies oculomotrices (principalement du VI) [14, 178]. Plus rarement, la cryptococcose peut se manifester par une choroïdite, associée ou non à une rétinite sus-jacente et à une vitrite, ou par une endophtalmie [179]. La choroïdite peut être uni- ou multifocale, avec des infiltrats choroïdiens blanc-jaunâtre [180], et résulte vraisemblablement d'une dissémination hématogène de l'infection cryptococcique dans la choriocapillaire, à point de départ pulmonaire. La perte de fonction visuelle, souvent très marquée, survient soit rapidement par invasion et nécrose des structures du nerf optique, soit plus lentement et progressivement, en lien avec un œdème papillaire de stase chronique ou une atrophie optique.

Le diagnostic est clinique et est orienté par la présence relativement fréquente de manifestations neuro-ophtalmologiques associées qui peuvent contribuer au diagnostic différentiel avec d'autres types de choroïdite multifocale (pneumocystose, MAC) rencontrés chez le sujet infecté par le VIH. Une atrophie optique ou un œdème papillaire de stase chez un patient VIH-positif présentant d'autres manifestations neurologiques (y compris neuro-ophtalmologiques) doit faire rechercher une cryptococcose du système nerveux central.

Le traitement consiste en une phase d'induction par amphotéricine B intraveineuse et flucytosine pendant deux semaines, suivie d'un traitement de fond (*maintenance therapy*) de fluconazole orale 400 mg par jour. La durée idéale du traitement de fond n'a pas été établie dans la mesure où l'effet des HAART sur le cours de la cryptococcose n'est pas bien connu.

Pneumocystis jiroveci

Anciennement, ce micro-organisme était connu sous le nom de *Pneumocystis carinii* et était considéré comme un protozoaire. Récemment, il a été rebaptisé et a été reclassé comme un champignon. Il est responsable d'une pneumonie connue sous le nom de *Pneumocystis carinii Pneumonia* (PCP) chez le sujet infecté par le VIH. La PCP fait partie des maladies entrant dans la définition d'un sida [2] et reste à l'heure actuelle l'infection opportuniste la plus fréquente chez le patient sidéen dans le monde industrialisé, malgré une diminution marquée de son incidence depuis l'utilisation systématique d'une prophylaxie anti-PCP et l'avènement des HAART. Les manifestations ophtalmiques de

l'infection à *Pneumocystis jiroveci* se rencontrent le plus souvent dans le cadre d'une pneumocystose disséminée chez le sujet infecté par le VIH dont l'immunosuppression est sévère. Avant l'introduction des HAART, la choroïdite à *Pneumocystis* était déjà rare, affectant moins de 1 % des sujets atteints de sida [14], mais était un marqueur de pneumocystose disséminée et témoignait d'un sida en phase très avancée, avec une survie rapportée de deux à trente-six semaines après le diagnostic [181]. Rarement, une choroïdite pouvait être diagnostiquée chez un individu asymptomatique sur le plan systémique [182] ou même sans évidence clinique ou biologique de pneumocystose [183]. Actuellement, à l'ère des HAART, la choroïdite à *Pneumocystis* reste rare, avec une prévalence estimée à 0,1 % [7]. L'incidence exacte de la choroïdite à *Pneumocystis* n'est pas connue, mais a probablement diminué depuis l'avènement des HAART et la prescription systématique d'une prophylaxie anti-PCP chez les individus VIH-positifs considérés à risque [184].

Cliniquement, l'atteinte ophtalmique la plus fréquente est une choroïdite, la dissémination se faisant par voie hématogène. Une atteinte du segment antérieur sans pneumocystose disséminée [185] ainsi qu'une pneumocystose orbitaire [186] ont été décrites. L'atteinte choroïdienne est le plus souvent bilatérale, exceptionnellement unilatérale [187], multifocale, caractérisée par des lésions jaunâtres ou jaune pâle, légèrement surélevées, rondes à ovoïdes, bien délimitées, visibles au niveau de la choroïde au pôle postérieur, sans inflammation intraoculaire associée [181, 188]. Ces lésions n'ont que peu de répercussions sur la fonction visuelle [181].

Le diagnostic repose sur l'aspect clinique relativement caractéristique. Le traitement doit être systémique, sachant qu'une choroïdite peut témoigner d'une pneumocystose extrapulmonaire disséminée non encore diagnostiquée et potentiellement mortelle chez des patients bénéficiant déjà d'une prophylaxie d'aérosols de pentamidine [14, 181-183, 187, 189-191]. Le traitement consiste en l'administration systémique de triméthoprime-sulfaméthoxazole, pentamidine ou dapsone. Les lésions choroïdiennes régressent en trois semaines à quatre mois après le début du traitement [181, 183, 191]. Toutefois, une récidive ou une exacerbation des lésions choroïdiennes sont possibles et ont été décrites chez des individus qui ne bénéficiaient pas d'une prophylaxie systémique adéquate [187, 189]. Étant donné que l'atteinte choroïdienne n'a qu'un impact mineur sur la fonction visuelle et qu'elle est généralement le témoin d'une pneumocystose disséminée, la durée et le type de traitement puis l'instauration d'une prophylaxie sont avant tout dictés par la nature de l'atteinte systémique et le statut immunitaire du patient.

Autres infections fongiques

Un cas de paracoccidioïdomycose disséminée avec atteinte oculaire et du système nerveux central a été décrit chez une patiente VIH-positive brésilienne enceinte [192]. L'atteinte oculaire montrait une iridocyclite et une vitrite sévères associées à une lésion choriorétinienne granulomateuse touchant le nerf optique [192].

INFECTIONS PARASITAIRES

Toxoplasma gondii

La toxoplasmose est une infection opportuniste fréquente chez le sujet infecté par le VIH et touche essentiellement le système nerveux central. L'incidence de toxoplasmose oculaire chez le sujet infecté par le VIH est plus faible et a été évaluée à 3 % dans une étude française menée avant l'ère des HAART [193]. Il existe une association significative entre la toxoplasmose oculaire et une toxoplasmose du système nerveux central chez le sujet VIH-positif ; en effet, jusqu'à 56 % des patients présentant une toxoplasmose oculaire peuvent avoir une toxoplasmose concomitante du système nerveux central [14]. À l'ère des HAART, une prévalence de 0,3 % de rétinite toxoplasmique a été rapportée dans une étude de cohorte [7]. La présentation clinique diffère de celle du sujet immunocompétent par la fréquence relativement élevée d'atteinte bilatérale, multifocale et non associée à des cicatrices rétinochoroïdiennes préexistantes [66, 194, 195]. Cette dernière observation laisse supposer que les lésions observées résultent d'une primo-infection acquise récemment plutôt que d'une réactivation [66, 194] (fig. 25-7). De plus, les lésions sont souvent de taille plus importante que chez l'individu immunocompétent et peuvent avoir un aspect très diffus, pouvant même aller jusqu'à mimer une ARN [196, 197]. Une vitrite d'intensité variable est présente [66]. Les autres manifestations observées regroupent une rétinite miliaire bilatérale [198], une rétinite externe punctiforme [199], une névrite optique [194, 200]. Des cas de panophtalmie [197, 201], pouvant évoluer jusqu'en cellulite orbitaire [201], ont également été décrits.

Le diagnostic différentiel comprend la rétinite à CMV, le PORN, l'ARN et la rétinite syphilitique. Chez le sujet infecté par le VIH, les sérologies toxoplasmiques peuvent fournir des résultats faux négatifs [197, 198]. Si le tableau clinique ne permet pas de différencier une atteinte toxoplasmique d'une ARN ou d'une autre forme de rétinite nécrosante, une ponction de chambre antérieure ou une vitrectomie diagnostique peuvent être effectuées, permettant d'orienter le diagnostic par mise en évidence de la synthèse intraoculaire d'anticorps spécifiques et détermination du coefficient de Goldmann-Witmer, ou par PCR [197, 200].

Chez l'individu VIH-positif, l'approche thérapeutique classique par sulfadiazine, pyriméthamine et clindamycine permet de contrôler la toxoplasmose oculaire dans la majorité des cas, en interrompant l'extension des lésions puis en les inactivant [14, 66, 194, 197]. Le seul traitement antiparasitaire s'accompagne parallèlement d'une diminution de l'inflammation associée sans adjonction de corticostéroïdes systémiques, qui ne sont pas recommandés chez le sujet infecté par le VIH, par opposition à ce qui est pratique courante chez l'individu immunocompétent. Une réactivation des lésions est fréquemment observée à l'arrêt du traitement [66], ce qui nécessite une thérapie au long cours avec tous les effets indésirables qui peuvent en résulter. L'atovaquone peut être utilisée à cet effet, afin de minimiser les effets secondaires à long terme [203]. Lorsqu'un patient sous HAART bénéficie d'une reconstitution immune adéquate, la prophylaxie de l'encéphalite toxoplasmique peut être interrompue [184]. Dans ce contexte, le risque de réactiver une toxoplasmose oculaire n'est pas connu, mais l'ophtalmologue doit rester conscient de cette éventualité, sachant qu'une récidive est possible [204].

SYNDROMES MASCARADES : LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

Cf. *supra*, « Segment antérieur ».

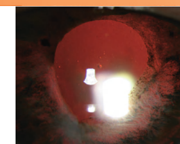
PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE OU IMMUNE INTRAOCULAIRE

UVÉITE DE RECONSTITUTION IMMUNE COMPLIQUANT UNE RÉTINITE À CMV

Cf. *supra*, « Rétinite à CMV ».

INFILTRATS RÉTINIENS MULTIFOCAUX CHRONIQUES

Levinson *et al.* ont décrit vingt-six cas d'infiltrats rétiniens multiples, blanc-jaunâtre ou transparents, situés à la périphérie rétinienne moyenne [205]. Ces infiltrats correspondent à des foyers de cellules



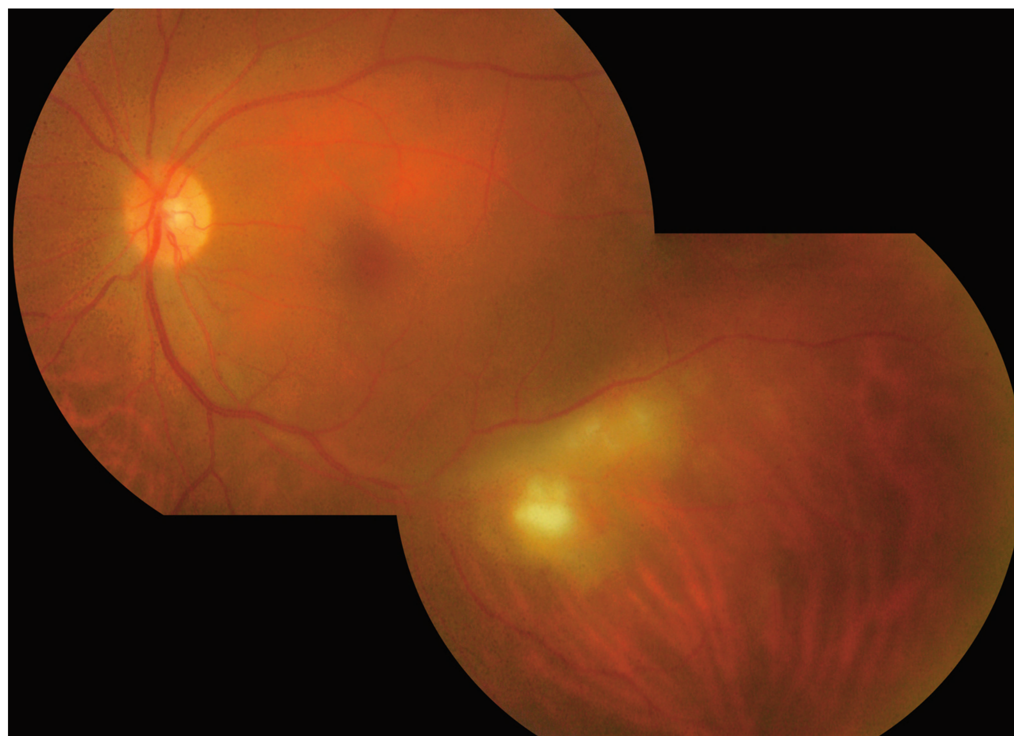


Fig. 25-7 ***Foyer de rétinochoroïdite toxoplasmique de l'œil gauche chez un patient infecté par le VIH.*** *L'examen bilatéral du fond d'œil n'a révélé aucune cicatrice rétinochoroïdienne évocatrice d'ancienne toxoplasmose oculaire.*

inflammatoires situés au niveau de la rétine interne, inconstamment associés à la présence d'une réaction inflammatoire modérée en chambre antérieure, dans le vitré ou sous forme d'un engainement vasculaire prédominant au niveau des veinules périphériques [205]. Il n'y a pas de nécrose rétinienne associée. Les lésions évoluent peu au cours du temps et semblent régresser lentement sous traitement de zidovudine [205]. Les investigations menées chez certains patients n'ont pas révélé d'agent infectieux ; dans un cas, le VIH a pu être identifié dans le vitré [205]. Les auteurs en ont conclu qu'il devait s'agir d'une présentation clinique appartenant à un spectre de manifestations inflammatoires oculaires liées au VIH, dont fait également partie l'uvéite antérieure supposément induite par le VIH [28], et que ces manifestations inflammatoires pouvaient être un phénomène auto-immun non infectieux à mettre sur le compte de la dysfonction immunitaire induite par le VIH [28].

Bibliographie

[1] ONUSIDA. *Le point sur l'épidémie de sida : rapport spécial sur la prévention du VIH*. Décembre 2007. Disponible sur : http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_fr.pdf

[2] Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 Months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 Years. United States, 2008. *MMWR* 2008, *57* : 1-8.

[3] Hodge WG, Seiff SR, Margolis TP. Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative. *Ophthalmology* 1998, *105* : 895-900.

[4] Cole EL, Meisler DM, Calabrese LH *et al.* Herpes zoster ophthalmicus and acquired immune deficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 1027-1029.

[5] Kestelyn P, Stevens AM, Bakkers E *et al.* Severe herpes zoster ophthalmicus in young African adults: a marker for HTLV-III seropositivity. *Br J Ophthalmol* 1987, *71* : 806-809.

[6] Sandor EV, Millman A, Croxson TS *et al.* Herpes zoster ophthalmicus in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Ophthalmol* 1986, *101* : 153-155.

[7] Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT *et al.* Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007, *114* : 780-786.

[8] Margolis TP, Milner MS, Shama A *et al.* Herpes zoster ophthalmicus in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 285-291.

[9] Chess J, Marcus DM. Zoster-related bilateral acute retinal necrosis syndrome as presenting sign in AIDS. *Ann Ophthalmol* 1988, *20* : 431-435.

[10] Sellitti TP, Huang AJ, Schiffman J *et al.* Association of herpes zoster ophthalmicus with acquired immunodeficiency syndrome and acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 297-301.

[11] Friedlander SM, Rahhal FM, Ericson L *et al.* Optic neuropathy preceding acute retinal necrosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 1481-1485.

[12] Batisse D, Eliaszewicz M, Zazoun L *et al.* Acute retinal necrosis in the course of AIDS: study of 26 cases. *AIDS* 1996, *10* : 1300-1301.

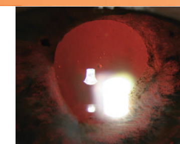
[13] Margolis TP, Lowder CY, Holland GN *et al.* Varicella-zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 119-131.

[14] Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995, *93* : 623-683.

[15] Neves RA, Rodriguez A, Power WJ *et al.* Herpes zoster peripheral ulcerative keratitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Cornea* 1996, *15* : 446-450.

[16] Engstrom RE, Holland GN. Chronic herpes zoster virus keratitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988, *105* : 556-558.

[17] Chern KC, Conrad D, Holland GN *et al.* Chronic varicella-zoster virus epithelial keratitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 1011-1017.
[18] Hodge WG, Margolis TP. Herpes simplex virus keratitis among patients who are positive or negative for human immunodeficiency virus: an epidemiologic study. *Ophthalmology* 1997, *104* : 120-124.
[19] Young TL, Robin JB, Holland GN *et al.* Herpes simplex keratitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989, *96* : 1476-1479.
[20] Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 1030-1036.
[21] Fujikawa LS, Salahuddin SZ, Ablashi D *et al.* Human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III in the conjunctival epithelium of a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1985, *100* : 507-509.
[22] Cantrill HL, Henry K, Jackson B *et al.* Recovery of human immunodeficiency virus from ocular tissues in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1988, *95* : 1458-1462.
[23] Salahuddin SZ, Palestine AG, Heck E *et al.* Isolation of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III from the cornea. *Am J Ophthalmol* 1986, *101* : 149-152.
[24] Qavi HB, Green MT, SeGall GK *et al.* Frequency of dual infections of corneas with HIV-1 and HHV-6. *Curr Eye Res* 1992, *11* : 315-323.
[25] Fujikawa LS, Salahuddin SZ, Palestine AG *et al.* Isolation of human T-lymphotropic virus type III from the tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1985, *326* : 529.
[26] Fujikawa LS, Salahuddin SZ, Ablashi D *et al.* HTLV-III in the tears of AIDS patients. *Ophthalmology* 1986, *93* : 1479-1481.
[27] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing possible transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus from tears. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985, *34* : 533-534.
[28] Rosberger DF, Heinemann MH, Friedberg DN *et al.* Uveitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 301-305.
[29] Farrell PL, Heinemann MH, Roberts CW *et al.* Response of human immunodeficiency virus-associated uveitis to zidovudine. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 7-10.
[30] Rothova A, Schneider M, de Groot-Mijnes JDF. Human immunodeficiency virus-induced uveitis: intraocular and plasma human immunodeficiency virus-1 RNA loads. *Ophthalmology* 2008, *115* : 2062-2064.
[31] Pannell RS, Fleming DM, Cross KW. The incidence of molluscum contagiosum, scabies and lichen planus. *Epidemiol Infect* 2005, *133* : 985-991.
[32] Jeng BH, Holland GN, Lowder CY *et al.* Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease. *Surv Ophthalmol* 2007, *52* : 329-368.
[33] Leahey AB, Shane JJ, Listhaus A *et al.* Molluscum contagiosum eyelid lesions as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 240-241.
[34] Merisier H, Cochereau I, Hoang-Xuan T *et al.* Multiple molluscum contagiosum lesions of the limbus in a patient with HIV infection. *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 393-394.
[35] Charles NC, Friedberg DN. Epibulbar molluscum contagiosum in acquired immune deficiency syndrome. Case report and review of the literature. *Ophthalmology* 1992, *99* : 1123-1126.
[36] Robinson MR, Udell IJ, Garber PF *et al.* Molluscum contagiosum of the eyelids in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1992, *99* : 1745-1747.
[37] Schulz D, Sarra GM, Koerner UB *et al.* Evolution of HIV-1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004, *242* : 951-955.
[38] Williamson W, Dorot N, Mortemousque B *et al.* Perforation cornéenne spontanée et molluscum contagiosum conjonctival chez un patient sidéen. *J Fr Ophthalmol* 1995, *18* : 703-707.
[39] Hurni MA, Böhlen L, Furrer H *et al.* Complete regression of giant molluscum contagiosum lesions in an HIV-infected patient following combined antiretroviral therapy with saquinavir, zidovudine and lamivudine. *AIDS* 1997, *11* : 1784-1785.
[40] Gritz DC, Scott TJ, Sedó SF *et al.* Ocular flora of patients with AIDS compared with those of HIV-negative patients. *Cornea* 1997, *16* : 400-405.
[41] Yamauchi Y, Minoda H, Yokoi K *et al.* Conjunctival flora in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 301-304.
[42] Fontes BM, Muccioli C, Príncipe AH *et al.* Effect of chronic systemic use of trimethoprim-sulfamethoxazole in the conjunctival bacterial flora of patients with HIV infection. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 678-679.
[43] Aristimuño B, Nirankari VS, Hemady RK *et al.* Spontaneous ulcerative keratitis in immunocompromised patients. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 202-208.
[44] Hemady RK. Microbial keratitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1026-1030.
[45] Sachs R, Zagelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology* 1993, *100* : 187-191.
[46] Ghosheh FR, Ehlers JP, Ayres BD *et al.* Corneal ulcers associated with aerosolized crack cocaine use. *Cornea* 2007, *26* : 966-999.
[47] McHenry JG, Zeiter JH, Madion MP *et al.* Corneal epithelial defects after smoking crack cocaine. *Am J Ophthalmol* 1989, *108* : 732.
[48] Lau RK, Goh BT, Estreich S *et al.* Adult gonococcal keratoconjunctivitis with AIDS. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 52.
[49] Passo MS, Rosenbaum JT. Ocular syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 1-6.
[50] McLeish WM, Pulido JS, Holland S *et al.* The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1-infected host. *Ophthalmology* 1990, *97* : 196-203.
[51] Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD *et al.* Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 469-473.
[52] Tamesis RR, Foster CS. Ocular syphilis. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1281-1287.
[53] Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993, *38* : 229-256.
[54] Biswas J, Madhavan HN, George AE *et al.* Ocular lesions associated with HIV infection in India: a series of 100 consecutive patients evaluated at a referral center. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 9-15.
[55] Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N *et al.* Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 413-418.
[56] Santos C, Parker J, Dawson C *et al.* Bilateral fungal corneal ulcers in a patient with AIDS-related complex. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 118-119.
[57] Parrish CM, O'Day DM, Hoyle TC. Spontaneous fungal corneal ulcer as an ocular manifestation of AIDS. *Am J Ophthalmol* 1987, *104* : 302-303.
[58] Hemady RK, Griffin N, Aristimuno B. Recurrent corneal infections in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Cornea* 1993, *12* : 266-269.
[59] Ritterband DC, Seedor JA, Shah MK *et al.* Fungal keratitis at the New York eye and ear infirmary. *Cornea* 2006, *25* : 264-267.
[60] Macher A, Rodrigues MM, Kaplan W *et al.* Disseminated bilateral chorioretinitis due to Histoplasma capsulatum in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1985, *92* : 1159-1164.
[61] Specht CS, Mitchell KT, Bauman AE *et al.* Ocular histoplasmosis with retinitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991, *98* : 1356-1359.
[62] Font RL, Parsons MA, Keener MJ *et al.* Involvement of anterior chamber angle structures in disseminated histoplasmosis: report of three cases. *Ger J Ophthalmol* 1995, *4* : 107-115.
[63] Yau TH, Rivera-Velazquez PM, Mark AS *et al.* Unilateral optic neuritis caused by Histoplasma capsulatum in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 324-326.



[64] Gonzales CA, Scott IU, Chaudhry NA *et al.* Endogenous endophthalmitis caused by Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*: a case report and literature review. *Ophthalmology* 2000, *107* : 725-729.

[65] Cano-Parra JL, Díaz-LLopis ML, Cordoba JL *et al.* Acute iridocyclitis in a patient with AIDS diagnosed as toxoplasmosis by PCR. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 127-130.

[66] Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ *et al.* Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 653-667.

[67] Joseph J, Sharma S, Murthy SI *et al.* Microsporidial keratitis in India: 16S rRNA gene-based PCR assay for diagnosis and species identification of microsporidia in clinical samples. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, *47* : 4468-4473.

[68] Shah GK, Pfister D, Probst LE *et al.* Diagnosis of microsporidial keratitis by confocal microscopy and the chromatrope stain. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 89-91.

[69] Gajdatsy AD, Tay-Kearney ML. Microsporidial keratoconjunctivitis after HAART. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001, *29* : 327-329.

[70] Martins SA, Muccioli C, Belfort R Jr *et al.* Resolution of microsporidial keratoconjunctivitis in an AIDS patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 378-379.

[71] MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD *et al.* Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991, *338* : 969-973.

[72] Morgello S. Epstein-Barr and human immunodeficiency viruses in acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *Am J Pathol* 1992, *141* : 441-450.

[73] Guech-Ongey M, Engels EA, Goedert JJ *et al.* Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer* 2008, *122* : 2590-2593.

[74] Rivero ME, Kuppermann BD, Wiley CA *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome-related intraocular B-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 616-622.

[75] Schanzer MC, Font RL, O'Malley RE. Primary ocular malignant lymphoma associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991, *98* : 88-91.

[76] Mittra RA, Pulido JS, Hanson GA *et al.* Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: a clinicopathologic report. *Retina* 1999, *19* : 45-50.

[77] Ormerod LD, Puklin JE. AIDS-associated intraocular lymphoma causing primary retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1997, *5* : 271-278.

[78] España-Gregori E, Hernández M, Menezo-Rozalén JL *et al.* Metastatic anterior chamber non-Hodgkin lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 243-245.

[79] Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma* 2008, *49* : 43-51.

[80] Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, *17* : 1787-1793.

[81] Friedlaender MH, Masi RJ, Osumoto M *et al.* Ocular microbial flora in immunodeficient patients. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 1211-1213.

[82] Lozano F, León EM, Mira JA *et al.* Relapsing blepharitis in patients under highly active antiretroviral therapy including indinavir. *AIDS* 2004, *18* : 354-356.

[83] Lucca JA, Farris RL, Bielory L *et al.* Keratoconjunctivitis sicca in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1008-1010.

[84] Geier SA, Libera S, Klauss V *et al.* Sicca syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1319-1324.

[85] DeCarlo DK, Penner SL, Schamerloh RJ *et al.* Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Optom Assoc* 1995, *66* : 533-538.

[86] Kahraman G, Krepler K, Franz C *et al.* Seven years of HAART impact on ophthalmic management of HIV-infected patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 213-218.

[87] Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY *et al.* Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1998, *351* : 567.

[88] Jain V, Shome D, Natarajan S. Nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome in an HIV patient. *Cornea* 2008, *27* : 366-367.

[89] Belfort R Jr, de Smet M, Whitcup SM *et al.* Ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS. *Cornea* 1991, *10* : 536-538.

[90] Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm* 1997, *5* : 259-265.

[91] Muthiah MN, Michaelides M, Child CS *et al.* Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 1452-1455.

[92] Gharai S, Venkatesh P, Garg S *et al.* Ophthalmic manifestations of HIV infections in India in the era of HAART: analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India. *Ophthalmic Epidemiol* 2008, *15* : 264-271.

[93] Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994, *117* : 663-667.

[94] Guex-Crosier Y, Meylan PR. High dosage of oral valaciclovir as an alternative treatment of varicella zoster acute retinal necrosis syndrome. *Eye* 2006, *20* : 247.

[95] Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT *et al.* Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 341-348.

[96] Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP *et al.* The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994, *101* : 1488-1502.

[97] Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA *et al.* Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 189-194.

[98] Ramsay A, Young S, Lightman S. Failure of antiretroviral therapy to control Varicella zoster retinitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001, *29* : 433-434.

[99] Ciulla TA, Rutledge BK, Morley MG *et al.* The progressive outer retinal necrosis syndrome: successful treatment with combination antiviral therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998, *29* : 198-206.

[100] Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol* 2002, *120* : 1219-1222.

[101] Yin PD, Kurup SK, Fischer SH *et al.* Progressive outer retinal necrosis in the era of highly active antiretroviral therapy: successful management with intravitreal injections and monitoring with quantitative PCR. *J Clin Virol* 2007, *38* : 254-259.

[102] Kim SJ, Equi R, Belair ML *et al.* Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 425-427.

[103] Holland GN. The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Int Ophthalmol* 1994, *18* : 163-165.

[104] Woo SJ, Yu HG, Chung H. A case of atypical progressive outer retinal necrosis after highly active antiretroviral therapy. *Korean J Ophthalmol* 2004, *18* : 65-69.

[105] Hoover DR, Peng Y, Saah A *et al.* Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 821-827.

[106] Gallant JE, Moore RD, Richman DD *et al.* Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis* 1992, *166* : 1223-1227.

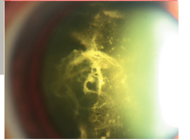
[107] Pertel P, Hirschtick R, Phair J *et al.* Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, *5* : 1069-1074.

[108] Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD *et al.* Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 575-82.
[109] Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH *et al.* Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2004, *111* : 1326-1333.
[110] Jabs DA, Bartlett JG. AIDS and ophthalmology: a period of transition. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 227-233.
[111] Walsh JC, Jones CD, Barnes EA *et al.* Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998, *12* : 613-618.
[112] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998, *338* : 853-860.
[113] Holtzer CD, Jacobson MA, Hadley WK *et al.* Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997. *AIDS* 1998, *12* : 1931-1933.
[114] Doan S, Cochereau I, Guvenisik N *et al.* Cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients with and without highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 250-251.
[115] Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED *et al.* Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med* 1998, *4* : 953-956.
[116] Jacobson MA, Schrier R, McCune JM *et al.* Cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ T lymphocyte immune function in long-term survivors of AIDS-related CMV end-organ disease who are receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001, *183* : 1399-1404.
[117] Nussenblatt RB, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: changing patterns of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 374-382.
[118] Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 397-408.
[119] Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM *et al.* Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 12-22.
[120] Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR *et al.* Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997, *349* : 1443-1445.
[121] Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM *et al.* Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. I. Findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994). *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 5-11.
[122] Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B *et al.* A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV Retinopathy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 1759-1766.
[123] Holland GN, Pepose JS, Pettit TH *et al.* Acquired immune deficiency syndrome. Ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983, *90* : 859-873.
[124] Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM *et al.* Ophthalmic involvement in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1984, *91* : 1092-1099.
[125] Vaudaux JD, Holland GN. Cytomegalovirus infections of the retina. *In* : Ryan SJ ed. *Retina.* Vol. 2. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2006 : 1605-1623.
[126] Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial : 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 141-157.
[127] Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis : the Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 61-70.
[128] Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE *et al.* Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy : 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology* 2004, *111* : 2232-2239.
[129] Zegans ME, Walton RC, Holland GN *et al.* Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 292-300.
[130] Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C *et al.* Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 169-175.
[131] Holland GN. Immune recovery uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1999, *7* : 215-221.
[132] Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 103-106.
[133] Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG *et al.* Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 634-639.
[134] Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC *et al.* Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999, *179* : 697-700.
[135] Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT *et al.* Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 2. Ocular examination results at enrollment. *Ophthalmology* 2007, *114* : 787-793.
[136] Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC *et al.* Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina* 2001, *21* : 1-9.
[137] Song MK, Azen SP, Buley A *et al.* Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003, *136* : 696-702.
[138] Karavellas MP, Song M, Macdonald JC *et al.* Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 57-64.
[139] Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Terán G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, *19* : 735-738.
[140] El-Bradey MH, Cheng L, Song MK *et al.* Long-term results of treatment of macular complications in eyes with immune recovery uveitis using a graded treatment approach. *Retina* 2004, *24* : 376-382.
[141] Reed JB, Schwab IR, Gordon J *et al.* Regression of cytomegalovirus retinitis associated with protease-inhibitor treatment in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 199-205.
[142] Whitcup SM, Fortin E, Nussenblatt RB *et al.* Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1997, *277* : 1519-1520.
[143] Whitcup SM, Cunningham ET Jr, Polis MA *et al.* Spontaneous and sustained resolution of CMV retinitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 845-846.
[144] Lin DY, Warren JF, Lazzeroni LC *et al.* Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: natural history and clinical predictors. *Retina* 2002, *22* : 268-277.
[145] Ormerod LD, Rhodes RH, Gross SA *et al.* Ophthalmologic manifestations of acquired immune deficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ophthalmology* 1996, *103* : 899-906.
[146] Eberwein P, Hansen LL, Agostini HT. Genotypes of JC virus, DNA of cytomegalovirus, and proviral DNA of human immunodeficiency virus in eyes of acquired immunodeficiency syndrome patients. *J Neurovirol* 2005, *11* : 58-65.
[147] Hedquist BG, Bratt G, Hammarin AL *et al.* Identification of BK virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome and bilateral atypical retinitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 129-132.
[148] Bratt G, Hammarin AL, Grandien M *et al.* BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS. *AIDS* 1999, *13* : 1071-1075.



[149] Zellan J, Augenbrau M. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis and management. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004, *1* : 142-147.
[150] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006, *55* : 1-94.
[151] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006, *55* : 22-35.
[152] Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology* 2000, *107* : 2015-2023.
[153] Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990, *113* : 872-881.
[154] Kent ME, Romanelli F. F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacothe*r 2008, *42* : 226-236.
[155] Levy JH, Liss RA, Maguire AM. Neurosyphilis and ocular syphilis in patients with concurrent human immunodeficiency virus infection. *Retina* 1989, *9* : 175-180.
[156] Becerra LI, Ksiazek SM, Savino PJ *et al.* Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Ophthalmology* 1989, *96* : 1727-1730.
[157] Kuo IC, Kapusta MA, Rao NA. Vitritis as the primary manifestation of ocular syphilis in patients with HIV infection. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 306-311.
[158] Stoumbos VD, Klein ML. Syphilitic retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 103-104.
[159] Zaidman GW. Neurosyphilis and retrobulbar neuritis in a patient with AIDS. *Ann Ophthalmol* 1986, *18* : 260-261.
[160] Zambrano W, Perez GM, Smith JL. Acute syphilitic blindness in AIDS. *J Clin Neuroophthalmol* 1987, *7* : 1-5.
[161] Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1288-1297.
[162] Mora P, Borruat F-X, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. *Retina* 2005, *25* : 171-181.
[163] Johnson PD, Graves SR, Stewart L *et al.* Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991, *5* : 419-423.
[164] Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD *et al.* Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1982, *93* : 393-402.
[165] Pepose JS, Holland GN, Nestor MS *et al.* Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology* 1985, *92* : 472-484.
[166] Morinelli EN, Dugel PU, Riffenburgh R *et al.* Infectious multifocal choroiditis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993, *100* : 1014-1021.
[167] Cohen J-I, Saragas S-J. Endophthalmitis due to *Mycobacterium avium* in a patient with AIDS. *Ann Ophthalmol* 1990, *22* : 47-51.
[168] Rosenbaum PS, Mbekeani JN, Kress Y. Atypical mycobacterial panophthalmitis seen with iris nodules. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 1524-1527.
[169] Zamir E, Hudson H, Ober RR *et al.* Massive mycobacterial choroiditis during highly active antiretroviral therapy: another immune-recovery uveitis? *Ophthalmology* 2002, *109* : 2144-2148.
[170] World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. *WHO report 2008*. 2008.
[171] Daley CL, Small PM, Schecter GF *et al.* An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992, *326* : 231-235.
[172] Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT *et al.* Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991, *324* : 1644-1650.
[173] Bouza E, Merino P, Muñoz P *et al.* Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)* 1997, *76* : 53-61.
[174] Beare NA, Kublin JG, Lewis DK *et al.* Ocular disease in patients with tuberculosis and HIV presenting with fever in Africa. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 1076-1079.
[175] Mehta S, Gilada IS. Ocular tuberculosis in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 87-89.
[176] Perez Blazquez E, Montero Rodriguez M, Mendez Ramos MJ. Tuberculous choroiditis and acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Ophthalmol* 1994, *26* : 50-54.
[177] Davis JL, Nussenblatt RB, Bachman DM *et al.* Endogenous bacterial retinitis in AIDS. *Am J Ophthalmol* 1989, *107* : 613-623.
[178] Kestelyn P, Taelman H, Bogaerts J *et al.* Ophthalmic manifestations of infections with Cryptococcus neoformans in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 721-727.
[179] Crump JR, Elner SG, Elner VM *et al.* Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1992, *14* : 1069-1073.
[180] Carney MD, Combs JL, Waschler W. Cryptococcal choroiditis. *Retina* 1990, *10* : 27-32.
[181] Shami MJ, Freeman W, Friedberg D *et al.* A multicenter study of Pneumocystis choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 15-22.
[182] Friedberg DN, Greene JB, Brook DL. Asymptomatic disseminated Pneumocystis carinii infection detected by ophthalmoscopy. *Lancet* 1990, *336* : 1256-1257.
[183] Dugel PU, Rao NA, Forster DJ *et al.* Pneumocystis carinii choroiditis after long-term aerosolized pentamidine therapy. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 113-117.
[184] Kaplan JE, Masur H, Holmes KK *et al.* Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons, 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002, *51* : 1-52.
[185] Ruggli GM, Weber R, Messmer EP *et al. Pneumocystis carinii* infection of the conjunctiva in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1997, *104* : 1853-1856.
[186] Friedberg DN, Warren FA, Lee MH *et al. Pneumocystis carinii* of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1992, *113* : 595-596.
[187] Foster RE, Lowder CY, Meisler DM *et al.* Presumed Pneumocystis carinii choroiditis. Unifocal presentation, regression with intravenous pentamidine, and choroiditis recurrence. *Ophthalmology* 1991, *98* : 1360-1365.
[188] Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D *et al.* A clinical, histopathologic, and electron microscopic study of Pneumocystis carinii choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1989, *107* : 218-228.
[189] Sha BE, Benson CA, Deutsch T *et al.* Pneumocystis carinii choroiditis in patients with AIDS: clinical features, response to therapy, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, *5* : 1051-1058.
[190] Freeman WR, Gross JG, Labelle J *et al.* Pneumocystis carinii choroidopathy. A new clinical entity. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 863-867.
[191] Sneed SR, Blodi CF, Berger BB *et al.* Pneumocystitis carinii choroiditis in patients receiving inhaled pentamidine. *N Engl J Med* 1990, *322* : 936-937.
[192] Finamor LP, Muccioli C, Martins MC *et al.* Ocular and central nervous system paracoccidioidomycosis in a pregnant woman with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 456-459.
[193] Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M *et al.* Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 130-135.
[194] Gagliuso DJ, Teich SA, Friedman AH *et al.* Ocular toxoplasmosis in AIDS patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990, *88* : 63-86.
[195] Heinemann MH, Gold JM, Maisel J. Bilateral toxoplasma retinochoroiditis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Retina* 1986, *6* : 224-227.
[196] Parke DW 2nd, Font RL. Diffuse toxoplasmic retinochoroiditis in a patient with AIDS. *Arch Ophthalmol* 1986, *104* : 571-575.
[197] Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA *et al.* Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 716-725.
[198] Berger BB, Egwuagu CE, Freeman WR *et al.* Miliary toxoplasmic retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993, *111* : 373-376.
[199] Moraes HV Jr. Punctate outer retinal toxoplasmosis in an HIV-positive child. *Ocul Immunol Inflamm* 1999, *7* : 93-95.

[200] Grossniklaus HE, Specht CS, Allaire G *et al.* Toxoplasma gondii retinochoroiditis and optic neuritis in acquired immune deficiency syndrome. Report of a case. *Ophthalmology* 1990, *97* : 1342-1346.
[201] Moorthy RS, Smith RE, Rao NA. Progressive ocular toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 742-747.
[202] Verbraak FD, Galema M, Van den Horn GH *et al.* Serological and polymerase chain reaction-based analysis of aqueous humour samples in patients with AIDS and necrotizing retinitis. *AIDS* 1996, *10* : 1091-1099.
[203] Schimkat M, Althaus C, Armbrecht C *et al.* Treatment of toxoplasmosis retinochoroiditis with atovaquone in an AIDS patient. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995, *206* : 173-177.
[204] Stout JE, Lai JC, Giner J *et al.* Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, *35* : e37-e39.
[205] Levinson RD, Vann R, Davis JL *et al.* Chronic multifocal retinal infiltrates in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 312-324.



Chapitre 26

Uvéites liées à l'antigène HLA-B27

D. Monnet

L'uvéite antérieure aiguë associée à l'antigène HLA-B27 représente la première cause des uvéites. La localisation de l'inflammation est restreinte au segment antérieur dans 50 % à 90 % des cas, selon que les estimations sont réalisées respectivement parmi des patients vus dans des centres tertiaires spécialisés ou parmi une population de patients « de ville » [1, 2]. Dans une étude épidémiologique récente réalisée en Europe dans un centre de prise en charge spécialisée, l'association d'une uvéite antérieure à l'antigène HLA-B27 représentait 7,1 % de toutes les uvéites et 52,1 % des uvéites antérieures [3]. L'association uvéite et antigène HLA-B27 a été décrite dès 1973, de manière concomitante à l'association à la spondylarthrite ankylosante [4-6]. Parmi les populations caucasiennes, la prévalence de l'antigène HLA-B27 est de 7 % à 8 % et atteint environ 50 % parmi des patients présentant une uvéite antérieure aiguë [7-9]. À l'inverse, le risque de développer une uvéite chez les porteurs de l'antigène HLA-B27 est estimé à environ 1 % et atteint près de 13 % en cas d'antécédents familiaux d'uvéite au premier degré [10].

L'uvéite liée à l'antigène HLA-B27 peut rester une maladie oculaire isolée ou être associée à une maladie systémique, principalement représentée par le groupe des spondylarthropathies ou spondylarthrites. Les maladies de ce groupe, pour une grande part, partagent avec l'uvéite la liaison à l'antigène HLA-B27. Malgré d'intenses recherches tant fondamentales que cliniques, les mécanismes physiopathologiques précis conduisant les porteurs de l'antigène HLA-B27 à développer une maladie inflammatoire associée restent peu clairs. De plus, la seule présence de l'antigène HLA-B27 ne rend pas compte de l'ensemble des facteurs de risque de développer la maladie : d'autres facteurs génétiques et des facteurs environnementaux jouent un rôle dans la prédisposition et le développement de ces maladies. Ces données classent l'uvéite et les spondylarthrites dans la catégorie des maladies multifactorielles. La prise en charge thérapeutique des uvéites liées à l'antigène HLA-B27 doit faire distinguer deux parties, le traitement de la crise aiguë d'une part, la prévention des récidives d'uvéite d'autre part. Les biothérapies sont les premiers médicaments capables d'arrêter la progression des spondylarthrites et ont constitué une révolution thérapeutique. Bien qu'il existe peu d'indications purement ophtalmologiques dans ce contexte, les effets des biothérapies anti-TNF sur les poussées d'uvéite liée à l'antigène HLA-B27 sont notables et bénéfiques à des degrés variables selon les molécules.

Physiopathologie

La physiopathologie des affections liées à l'HLA-B27 est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques, des facteurs d'environnement et des modifications de la réponse immunitaire plus ou moins liées à l'antigène HLA-B27. Les études portant sur les familles de patients atteints de spondylarthrite ankylosante laissent suggérer que l'uvéite ainsi que le psoriasis ou les maladies inflammatoires intestinales ne seraient que des variants phénotypiques d'une seule maladie, les spondylarthrites. De ce fait et comme des ségrégations familiales pour l'uvéite n'ont pas été mises en évidence, il y a peu de raisons de penser que la physiopathologie de l'uvéite diffère significativement de celle des spondylarthrites [11-14].

Nomenclature

L'antigène HLA-B27 appartient au système HLA de classe I, qui est divisé en trois classes A, B et C. La nomenclature internationale désigne chaque molécule HLA par la lettre indiquant le locus où elle est codée, suivi d'un nombre qui lui est propre (HLA-B27, par exemple) ; ce nombre correspond au numéro d'ordre de découverte de l'allèle. La distinction est faite entre la spécificité immunologique, reconnue habituellement par des techniques sérologiques (anticorps), conservant la notation précédente, et les allèles définis par leur séquence nucléotidique, dont plusieurs peuvent parfois correspondre à une seule et même spécificité moléculaire. Dans cette nouvelle désignation des allèles, le nombre est de quatre chiffres dont les deux derniers représentent le sous-groupe et il est précédé par un astérisque (HLA-B*2705, par exemple). Seules les techniques sérologiques sont à risque de faux négatifs.

Structure, fonction des molécules HLA de classe I

La fonction principale du système HLA de classe I est la présentation antigénique de peptides de neuf acides aminés (nonamères) aux lymphocytes T cytotoxiques ($CD8^+$). Ces molécules de classe I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées et sont un élément essentiel de la reconnaissance du soi en immunologie (cf. chapitre 1). Les molécules de classe I sont constituées de l'association de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne lourde

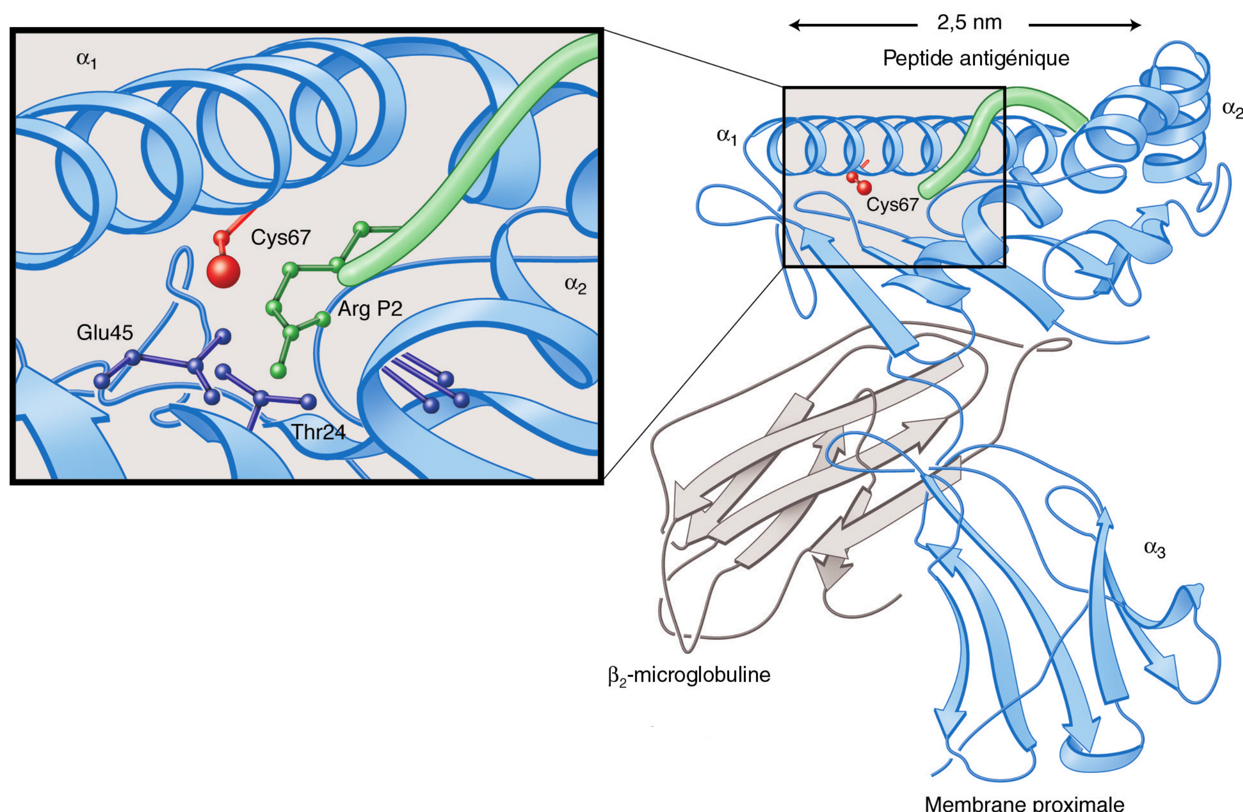


Fig. 26-1 ***Structure de la molécule HLA-B27.*** *La chaîne lourde (en bleu) est constituée d'un domaine intracytoplasmique d'une faible longueur et d'un domaine extracellulaire important, formé de trois sous-domaines : 1, 2 et 3. Le domaine 3 est très conservé, tandis que les domaines 1 et 2 sont très polymorphes. Les domaines 1 et 2 constituent un sillon composé d'un plancher de feuillets plissés et de deux berges en hélices, où vient se loger le peptide antigénique. Deux acides aminés sont remarquables dans le sillon : l'acide glutamique en position 45 (Glu45) et la cystéine en position 67 (Cys67).*
(D'après Bowness et al., Expert Reviews in Molecular Medicine, *Cambridge Journals, 1999* [78]*.)*

polymorphe, c'est-à-dire variable selon le groupe HLA (comprenant une région transmembranaire et trois régions extramembranaires), et une chaîne légère invariable, la β_2-microglobuline, codée sur le chromosome 15 (fig. 26-1). On dénombre actuellement plus de quarante sous-types de B27, correspondant à plus de trente protéines différentes. Ces sous-types varient en fonction des origines ethniques et sont plus ou moins associés au risque de développer les maladies liées à B27 (tableau 26-I). Le sous-type HLA-B*2705 est le sous-type dit « ancestral » — dont dérivent par mutation la plupart des autres sous-types — et le plus associé au développement des spondylarthrites et de l'uvéite. Il est présent dans la plupart des populations. Les sous-types HLA-B*2702, HLA-B*2704 (prédominant en Asie) sont ensuite ceux le plus fréquemment associés aux spondylarthrites. Toutefois, parmi une population japonaise, le sous-type HLA-B*2704 a été trouvé moins associé au développement de l'uvéite que le sous-type HLA-B*2705 [15]. Les sous-types HLA-B*2706, courant en Asie du Sud-Est, et HLA-B*2709, limité principalement à la Sardaigne, ne sont que peu ou pas du tout associés au risque de développer des maladies liées à B27 [7] — ces deux formes alléliques ont en commun une mutation de l'acide aminé en position 116 dans la molécule HLA-B, qui pourrait donc jouer un rôle dans la susceptibilité aux spondylarthrites [16]. Enfin, un allèle HLA-B rare, structurellement proche du B27, l'HLA-B*1403 a été identifié comme associé à la spondylarthrite ankylosante au Togo [17]. Certaines études indiquent également qu'à côté de ces associations bien établies, d'autres allèles HLA-B, comme B60, B35 et B39, pourraient avoir un rôle dans le déterminisme des spondylarthrites dans certaines populations [11, 12]. La signification de ces associations reste néanmoins imprécise à ce jour et il n'existe pas actuellement de relevance clinique, tant en termes diagnostiques que pronostiques, à rechercher ces sous-types.

PRINCIPALES HYPOTHÈSES LIÉES À LA PRÉSENCE DE L'ANTIGÈNE HLA-B27

Les sous-types de B27 diffèrent par des substitutions d'un ou de plusieurs acides aminés dans les domaines α1 et α2 de la chaîne lourde de la molécule ; ils influencent ainsi la sélection des peptides présentés aux lymphocytes T. Ces propriétés, ainsi que le grand polymorphisme des molécules HLA-B, sont à l'origine des théories physiopathologiques classiques du peptide « arthritogène » ou « uvéitogène » et du mimétisme moléculaire. De plus, des hypothèses récentes, indépendantes des fonctions de présentation antigénique, mettent en cause les particularités biochimiques de la molécule B27 et leurs conséquences sur la réponse immunitaire (tableau 26-II).

THÉORIE DU PEPTIDE « ARTHRITOGÈNE » OU « UVÉITOGÈNE »

Cette théorie suppose que la molécule HLA-B27 aurait la propriété unique de présenter un (ou plusieurs) peptides provenant d'un antigène exprimé spécifiquement dans les tissus cibles (articula-

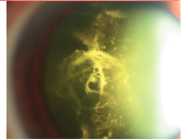


Tableau 26-I – Sous-types fréquents ou particuliers de l'antigène HLA-B27 et associations à l'uvéite et aux spondylarthrites.

Sous-types HLA-B27	Prévalence dans la population		Maladies associées	
			Uvéites	Spondylarthrites
B*2705	Caucasiens	90 %-96 %	+++	+++
	Asie : Japon	15-20 %	+++	+++
	Inde	51 %	+++	+++
	Afrique de l'Ouest	65 %	+++	+++
B*2702	Caucasiens	4 %-10 %	+	+
B*2703	Afrique de l'Ouest	35 %	?	±
B*2704	Asie : Chine, Japon	80 %-82 %	±	++
	Thaïlande	50 %	?	?
	Inde	40 %	?	?
B*2706	Asie du Sud-Est	50 %	–	–
B*2709	Sardaigne	NA	–	–

NA, non applicable.

tions, œil) des spondylarthrites et d'activer des lymphocytes T CD8+ pathogènes vis-à-vis de ces tissus. Cette hypothèse est confortée par l'analyse des peptides présentés par B27 et lui seul, montrant qu'une grande majorité d'entre eux possède un résidu arginine en position 2 (Arg2) (fig. 26-1). L'hypothèse du mimétisme moléculaire, complémentaire de la précédente, fait intervenir en plus un rôle de l'environnement bactérien. En effet, dans ce cas, l'infection bactérienne provoquerait une réaction immunitaire croisée entre un antigène bactérien et des peptides du soi. Bien que quelques peptides communs aient pu être identifiés (comme le peptide partagé par la molécule B27 et des entérobactéries), le caractère pathogène des réponses immunitaires dans ce contexte n'a jamais pu être formellement démontré.

PARTICULARITÉS BIOLOGIQUES DE LA MOLÉCULE HLA-B27

Plus récemment, des anomalies biologiques de la molécule HLA-B27 ont été observées, telles que la possibilité pour B27 de former des dimères de chaînes lourdes, sans association à la β_2-microglobuline, tout en maintenant sa capacité à s'exprimer à la surface cellulaire [18]. L'appariement des chaînes lourdes d'HLA-B27 est favorisé par l'existence de cystéines en position 67 capables de créer des ponts disulfures (fig. 26-2). Les conséquences immunologiques de ces homodimères de chaînes lourdes sont potentiellement très nombreuses, de la présentation anormale d'autoantigènes aux lymphocytes T CD4+ à des interactions de ces dimères avec les récepteurs de type *Natural Killer* [18, 19]. De plus, des anomalies du repliement de la molécule B27 dans le réticulum endoplasmique sont responsables d'une réponse de stress avec activation de la voie NF-κB et d'une amplification de la réponse inflammatoire (tableau 26-II).

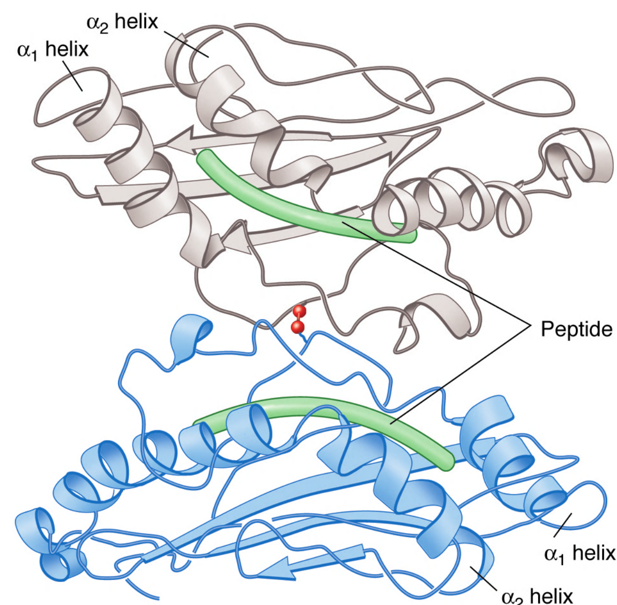


Fig. 26-2 ***Homodimère de l'antigène HLA-B27.*** *Homodimère de chaînes lourdes de la molécule HLA-B27, reliées par des ponts disulfures (en rouge) à partir des cystéines en position 67. (D'après Bowness* et al., *Expert Reviews in Molecular Medicine, Cambridge Journals, 1999* [78]*.)*

Tableau 26-II – Principales hypothèses expliquant le rôle de la molécule HLA-B27 au cours des spondylarthrites et de l'uvéite.

Hypothèses		Rôle de B27	Mécanismes immunologiques
Théories spécifiques d'antigène	Peptide arthritogène	Présentation par le HLA-B27 d'un peptide du soi dérivant d'un antigène exprimé dans les tissus cibles	Activation d'un clone T CD8+ autoréactif dirigé contre le peptide du soi
	Mimétisme moléculaire	Ressemblance moléculaire entre un peptide présenté par le HLA-B27 ou provenant du HLA-B27 lui-même et un antigène bactérien	Réponse des lymphocytes T croisée contre la bactérie responsable de l'infection et le peptide du HLA-B27
Théories indépendantes d'antigène	Anomalie du repliement	Repliement ralenti de la molécule HLA-B27 dans le réticulum endoplasmique, réponse de stress, activation de la voie NF-κB	Amplification de la réponse inflammatoire
	Formation d'homodimères	Complexes homodimériques de chaînes lourdes du HLA-B27 reliées par des ponts disulfure entre cystéines en position 67	Interaction inhabituelle entre les homodimères du HLA-B27 et les lymphocytes T CD4 + ou des récepteurs de type *Natural Killer*

FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'antigène HLA-B27 peut être considéré comme un marqueur génétique de prédisposition aux spondylarthrites ou à l'uvéite antérieure. Le principal argument de l'implication directe de B27 dans la prédisposition à la maladie est l'existence de modèles animaux transgéniques pour la molécule HLA-B27 qui développent spontanément un tableau proche de celui des spondylarthrites [20, 21]. Ainsi, l'hypothèse ancienne d'une association fortuite de B27 avec les spondylarthrites due à l'existence d'un autre gène proche et/ou en déséquilibre de liaison avec B27 paraît peu probable. En revanche, de même que le fonds génétique des animaux transgéniques influence la susceptibilité à la maladie, les études familiales suggèrent l'existence d'autres facteurs génétiques associés à l'antigène HLA-B27.

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE DES SPONDYLARTHRITES ET DE L'UVÉITE B27

Dans la population française, 80 % à 90 % des patients atteints de spondylarthrites sont porteurs du HLA-B27, contre 7,5 % des individus de la population générale. Pourtant, le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité n'explique pas l'ensemble de la prédisposition génétique aux spondylarthrites. En effet, bien que la prévalence de la spondylarthrite ankylosante soit corrélée à la prévalence de B27 et bien que plus de 90 % des patients soient porteurs de l'antigène HLA-B27, moins de 1 % à 5 % des porteurs de l'antigène HLA-B27 dans la population générale développeront une spondylarthrite [9, 22]. Au total, l'antigène HLA-B27 n'expliquerait pas plus de 20 % à 30 % du risque génétique total de développer une spondylarthrite ankylosante [23, 24].

Les arguments formels pour le rôle de facteurs génétiques dans la susceptibilité à la maladie sont les suivants :

– l'atteinte familiale, avec des cas qui touchent préférentiellement les sujets porteurs de l'antigène HLA-B27 [25]. En effet, la prévalence d'une forme de spondylarthrite plus fréquente au sein des familles que ne le voudrait le hasard est un argument majeur d'une prédisposition génétique sous-jacente [26]. De plus, l'héritabilité de la maladie chez les apparentés au premier degré, avec une prévalence supérieure à celle de personnes porteurs de B27 dans la population générale, démontre l'existence d'autres gènes de prédisposition au-delà de B27 [12, 27]. Ainsi, la fréquence des atteintes familiales permet d'évaluer le poids des facteurs génétiques ou environnementaux en dehors de l'antigène HLA-B27 ;

– le taux de concordance pour une maladie entre jumeaux monozygotes, lequel indique le niveau maximum de contribution génétique à une maladie. Une discordance entre jumeaux monozygotes est en première approximation d'origine environnementale et une différence de concordance entre jumeaux monozygotes et jumeaux dizygotes est d'origine génétique. La présence de facteurs de susceptibilité en dehors de l'antigène HLA-B27 peut donc aussi être évaluée à partir de l'étude de jumeaux [28]. Le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes a été évalué entre 50 % et 63 %. Le taux de concordance chez des jumeaux dizygotes a été évalué entre 12,5 % et 15 %. Le taux de concordance chez des jumeaux dizygotes HLA-B27$^+$ a été évalué entre 20 % et 23 %. La différence du taux de concordance entre les jumeaux dizygotes B27$^+$ et les jumeaux monozygotes B27$^+$ démontre à nouveau l'existence de facteurs de prédisposition génétique autres que l'antigène HLA-B27.

Dans le cas de la spondylarthrite ankylosante, une méta-analyse des données disponibles a estimé le risque de spondylarthrite ankylosante à 8,2 % chez les frères et sœurs (germains) et à 7,9 % chez les parents de patients [27]. Compte tenu d'une fréquence de la spondylarthrite ankylosante estimée à 0,1 % dans la population générale, le risque de développer une spondylarthrite ankylosante pour un apparenté au premier degré par rapport au risque dans la population générale est d'environ 80 (dit aussi risque relatif de récurrence : λR = 8 %/0,1 %). Dans le cas des spondylarthrites, une seule étude récente réalisée en France a évalué le risque de récurrence chez les apparentés du premier degré à partir de l'étude des fratries de quatre-vingt-trois patients (deux cent soixante-huit individus) [29] et rapporte un risque un peu plus faible, estimé à 40 (λR). Le risque de récurrence dans les familles permet également de quantifier le poids des gènes non-HLA-B27 dans la prédisposition à la maladie. Ce dernier, $\lambda R_{non\text{-}HLA\text{-}B27}$ est le rapport entre la fréquence de la maladie chez les apparentés porteurs du B27 et celle de la maladie chez les porteurs de l'antigène HLA-B27 dans la population générale. Dans le cas de la spondylarthrite ankylosante, la prévalence est estimée entre 1,2 % et 1,3 % chez les porteurs de B27 dans la population générale, pour une fréquence de 15 % à 21 % chez les apparentés au premier degré, ce qui permet d'estimer un $\lambda R_{non\text{-}HLA\text{-}B27}$ entre 12 à 16 [30]. Concernant les spondylarthrites, avec une fréquence de l'antigène HLA-B27 dans la population générale à 7,2 %, la même étude a pu estimer un $\lambda R_{non\text{-}HLA\text{-}B27}$ à 6,5.

De même, le risque de développer une uvéite pour un apparenté de patient ayant présenté une uvéite B27 est de 13 %, contre 1 % pour les porteurs de B27 dans la population générale [10]. Le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est de 40 % contre 7 % chez les jumeaux dizygotes pour l'uvéite, suggérant également que d'autres gènes non-HLA-B27 participent au développement de l'uvéite [28].

Au total et à partir de ces modélisations génétiques, l'antigène HLA-B27 interviendrait pour environ un tiers dans la prédisposition génétique des spondylarthrites dans un modèle comptant de trois à neuf gènes (incluant le HLA-B27) exerçant entre eux des effets multiplicatifs (interaction épistatique) [11].

RÔLE ET IDENTIFICATION DES GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ EN DEHORS DE L'ANTIGÈNE HLA-B27

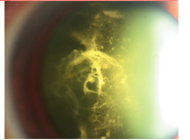
Différentes stratégies sont adoptées pour la mise en évidence des gènes impliqués dans la susceptibilité à la maladie, autres que le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou sa région chromosomique :

– la stratégie du criblage génomique (utilisant des microsatellites, ou SNP, pour *Single Nucleotide Polymorphisms*) à partir de familles de patients ;

– la stratégie dite des gènes candidats ;

– les études d'association sur génome entier.

Les criblages génomiques portent pour la plupart sur des familles souffrant de spondylarthrite ankylosante. Les études de liaison par criblage génomique consistent à rechercher des facteurs de susceptibilité génétique inconnus transmis avec le phénotype malade. Ces études ont mis en évidence sans surprise une liaison génétique principale dans la région du CMH située sur le bras court du chromosome 6, où se situe l'antigène HLA-B27 [11, 31]. Ces études, en accord avec les études d'épidémiologie génétique, ont attribué de 40 % à 50 % de poids de la composante génétique totale à cette région. Si l'antigène HLA-B27 explique la plus grande partie de cette liaison, des données suggèrent que d'autres gènes de cette région pourraient aussi y contribuer. Ainsi, quelques études ont recherché une participation des allèles du CMH de



classe II (HLA-DR), des gènes du TNF ou du complément, et des gènes qui participent à la présentation des peptides par les molécules de classe I (gènes *TAP* et *LMP*) [32-34]. Seule une étude a pu clairement s'affranchir du déséquilibre de liaison avec B27 et a mis en évidence un effet supplémentaire de l'HLA-DR4 dans la susceptibilité aux spondylarthrites chez des apparentés B27^{+} de patients [11]. Un rôle de l'HLA-DR8 dans la susceptibilité au développement des uvéites a été mis en évidence dans une étude japonaise comparant des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec et sans uvéite [35].

En dehors de la région du CMH, les criblages génomiques réalisés par différentes équipes ont pu identifier diverses régions chromosomiques de susceptibilité (1p, 2p, 2q, 3p, 9q, 10q, 11p, 16q, et 19q) [22]. Une seule étude de criblage génomique s'est intéressée à l'uvéite isolément et a mis en évidence une région génétique sur le chromosome 9, en 9p21-9p24, associée uniquement au développement de l'uvéite [8, 36].

L'approche « gène candidat » consiste à tester des gènes supposés être impliqués dans la physiopathologie de la maladie et, au mieux, situés dans les régions identifiées par les études de liaisons préalablement citées. Il existe de nombreuses études de type gènes candidats pour la spondylarthrite ankylosante, dont la plupart sont restées négatives ou n'ont pu être répliquées. Parmi ces régions, les gènes du *cluster* de l'interleukine 1 semblent impliqués dans le développement des spondylarthrites et ont été retrouvés par différentes équipes [24]. Concernant l'uvéite, deux gènes candidats, *CTLA-4* et *PTPN22*, n'ont pas montré d'association dans une cohorte de patients ayant présenté au moins un épisode d'uvéite antérieure aiguë [37].

Plus récemment, la possibilité de réaliser des études d'association sur génome entier (*Genome-wide association studies*) a été proposée dans les maladies multifactorielles. Aucune étude d'association dite à haute densité sur génome entier n'a été effectuée dans le cas de la spondylarthrite ankylosante. Toutefois, le WTCCC (*Wellcome Trust Case-Control Consortium Study*) a réalisé une étude cas-témoins pour sept maladies communes, incluant mille cas de spondylarthrite ankylosante et mille cinq cents témoins, génotypés pour 14 436 SNP codants et 897 SNP du complexe majeur d'histocompatibilité [38]. Cette étude représente de fait la plus grande étude génétique pour la spondylarthrite ankylosante [39]. Ce travail a permis d'identifier deux gènes majeurs impliqués dans la spondylarthrite ankylosante, *ARTS1* et *IL23R* ; ces résultats ont été confirmés par des études indépendantes [40-42].

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

De nombreuses preuves plaident en faveur d'un rôle environnemental dans le déclenchement des maladies liées à l'HLA-B27 avec, en particulier, le rôle d'infections bactériennes. En effet, les modèles d'animaux transgéniques pour HLA-B27 (rats, souris) ne développent aucune maladie lorsqu'ils sont élevés en atmosphère stérile (« *germ-free* ») ; à l'inverse, la sortie de cet environnement sans germe suffit à déclencher la maladie [43]. L'arthrite réactionnelle est la maladie modèle parmi les spondylarthrites et démontre un rôle des infections bactériennes dans le déclenchement de la maladie [44]. Ce rôle des infections bactériennes est moins clair dans le déclenchement des uvéites antérieures liées à HLA-B27, mais a fait l'objet de récentes hypothèses physiopathologiques [45]. Les germes mis en cause dans de nombreuses études épidémiologiques et cliniques sont des entérobactéries à gram négatif (klébsielles, shigelles, salmonelles, *Campylobacter jejuni*) ainsi que *Chlamydia trachomatis*.

Présentation clinique, association aux spondylarthrites

UVÉITE LIÉE À L'HLA-B27 : UNE ENTITÉ CLINIQUE DISTINCTE

La présentation clinique de l'uvéite B27 peut être individualisée des autres causes d'uvéites antérieures. Les principales données épidémiologiques de l'uvéite antérieure sont récapitulées dans le tableau 26-III. Un phénotype classique et précis de l'uvéite antérieure associée à l'antigène HLA-B27 peut ainsi être distingué (tableau 26-IV). Classiquement, la première poussée d'uvéite associée à l'antigène B27 atteint des patients entre trente et quarante ans. La poussée d'uvéite se caractérise par un début brutal, avec œil rouge, une photophobie et une douleur (fig. 26-3 et 26-4).

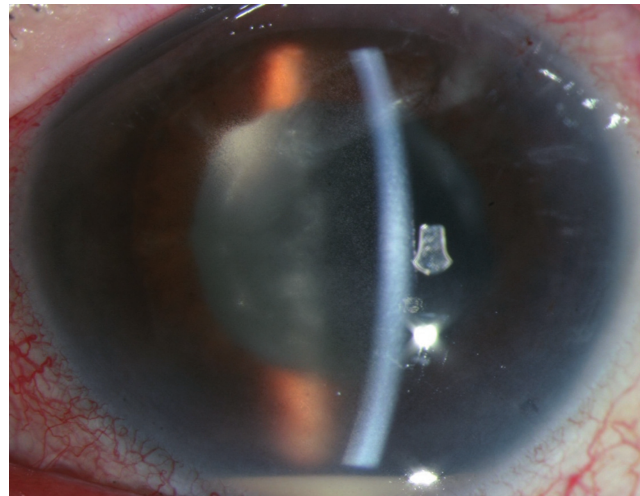


Fig. 26-3 ***Uvéite antérieure aiguë liée à l'antigène HLA-B27 avec présence d'un hypopion et tyndall cellulaire coté 4+.***

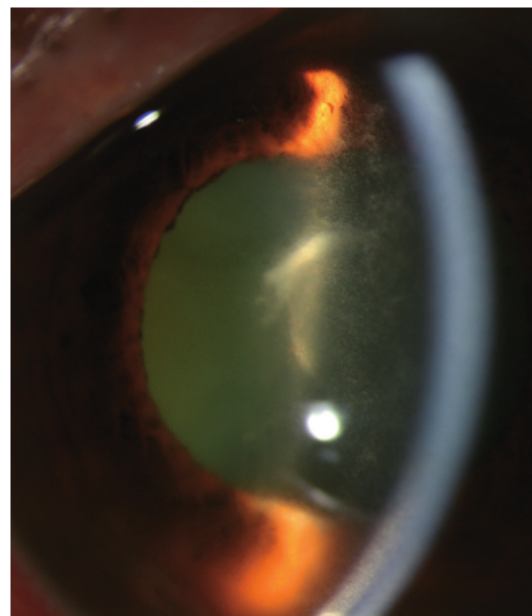


Fig. 26-4 ***Tyndall mixte cellulaire (4+) et flare (3+) d'une uvéite liée à l'antigène HLA-B27.***

Tableau 26-III – Données démographiques des uvéites associées à l'antigène HLA-B27 à travers les principales études ou revues de la littérature.

Référence	Nature de l'étude	Nombre de patients	HLA-B27	Hommes	Uvéite aiguë	Unilatérale	Âge à la première poussée d'uvéite	Maladies systémiques associées
Braakenburg, 2008 [63]	Rétrospective	177	100 %	54 %	82 %	93 %*	35,6 ans ± 12,3	39 %
Monnet, 2004 [47]	Observationnelle	175	100 %	57 %	95 %*	87 %	34,5 ans ± 13,9	77,7 %
Dodds, 1999 [79]	Rétrospective	114	100 %	NA	NA	NA	NA	42,1 %
Power, 1998 [46]	Rétrospective	263	73 %	NA	86 %	77 %*	35,3 ans	49,2 %
Tay-Kearney, 1996 [51]	Rétrospective	148	100 %	60 %	87 %	93 %*	32 ans (médiane)	58 %
Linssen, 1995 [80]	Prospective	154	77 %	64 %	94 %	94 %	32 ans [8-77]	50 %-66 %**

* Évolution chronique et/ou atteinte bilatérale retrouvée plus fréquemment chez les femmes.
** 9 ans après la première évaluation.
NA, non applicable.

Tableau 26-IV – Récapitulatif des caractéristiques cliniques de l'uvéite associée à l'antigène HLA-B27. À partir des données de méta-analyse du tableau 26-III.

Âge de début 32 ans-36 ans		
Sexe	Prédominance masculine	(1,3-2,5 : 1)
Mode évolutif	Début brutal	
	Aigu (< 3 mois)	80 %-87 %
Présentation	Non granulomateuse	97 %-100 %
	Unilatérale	76 %-95 %
	Fibrine en chambre antérieure	25 %-56 %
	Hypopion	12 %-15 %
	Hypotone	
Récidive	Fréquente, avec atteinte possible de l'œil controlatéral	
Maladies associées	Spondylarthropathies (++)	48 %-84 %

L'évolution s'effectue selon un mode aigu (durée de la poussée d'uvéite de moins de trois mois), avec une durée moyenne de quatre à six semaines [46]. L'atteinte est en règle unilatérale avec tendance à la récidive et atteinte possible de l'œil controlatéral. Toutefois, l'œil initialement atteint serait plus souvent affecté par les récidives [47]. Une tendance à la diminution des récidives parallèle à la durée d'évolution depuis la première poussée d'uvéite a été observée (fig. 26-5) [47]. La fréquence des rechutes varie de 0,6 à 3,3 poussées d'uvéite par an selon les études [7], avec un intervalle entre les poussées variant de deux mois à plus de trente-cinq ans (moyenne de quinze à vingt-cinq mois). La présentation de l'uvéite est de type non granulomateuse, avec une rougeur intense et un cercle périkératique (fig. 26-3). La réaction inflammatoire est sévère, avec une réaction fibrineuse (tyndall protéique) qui prédomine souvent sur la réaction cellulaire (tyndall cellulaire), définissant l'uvéite dite « plastique » (environ 25 % des cas) (fig. 26-6). La présence d'un hypopion n'est pas exceptionnelle (de 3,5 % à 10 % des poussées selon les études). L'uvéite liée à l'HLA-B27 est considérée comme la première étiologie non infectieuse des uvéites antérieures à hypopion [48, 49]. La pression intraoculaire, souvent basse dans l'œil atteint, serait secondaire à la diminution de production d'humeur aqueuse, conséquence de l'inflammation du corps ciliaire.

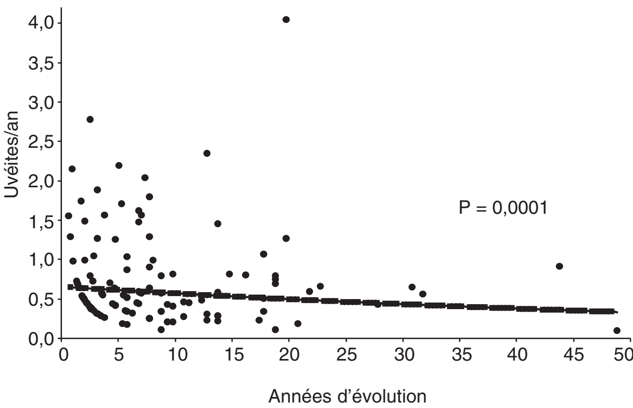


Fig. 26-5 *Évolution de la fréquence des crises d'uvéite en fonction de la durée d'évolution (depuis la première poussée d'uvéite). (D'après Monnet et al., 2004 [47].)*

UVÉITE ET AUTRES MALADIES LIÉES À L'ANTIGÈNE HLA-B27

L'uvéite liée à l'HLA-B27 est associée à une maladie systémique dans plus de la moitié des cas (49 % à 90 %), dont elle peut parfois être l'élément révélateur [47, 50]. Ainsi, dans des études dédiées aux liens entre l'uvéite et les manifestations systémiques associées, l'uvéite a été l'élément révélateur du diagnostic systémique dans 41 % à 65 % des cas [47, 50-53]. Ces maladies systémiques sont presque exclusivement représentées par le groupe des spondylarthrites, récapitulées dans le tableau 26-V (fig. 26-7). Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou d'arthrite réactionnelle développent des uvéites avec un phénotype classique et sont porteurs de l'antigène HLA-B27 dans plus de 90 % des cas. Le risque de développer une uvéite est d'ailleurs plus important parmi

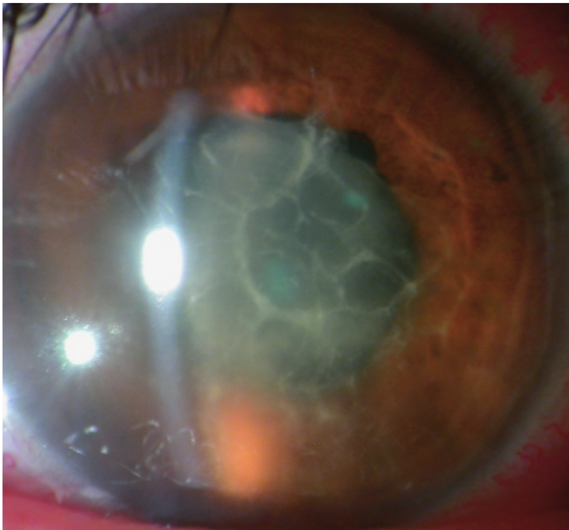
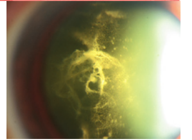


Fig. 26-6 Flare 4+.



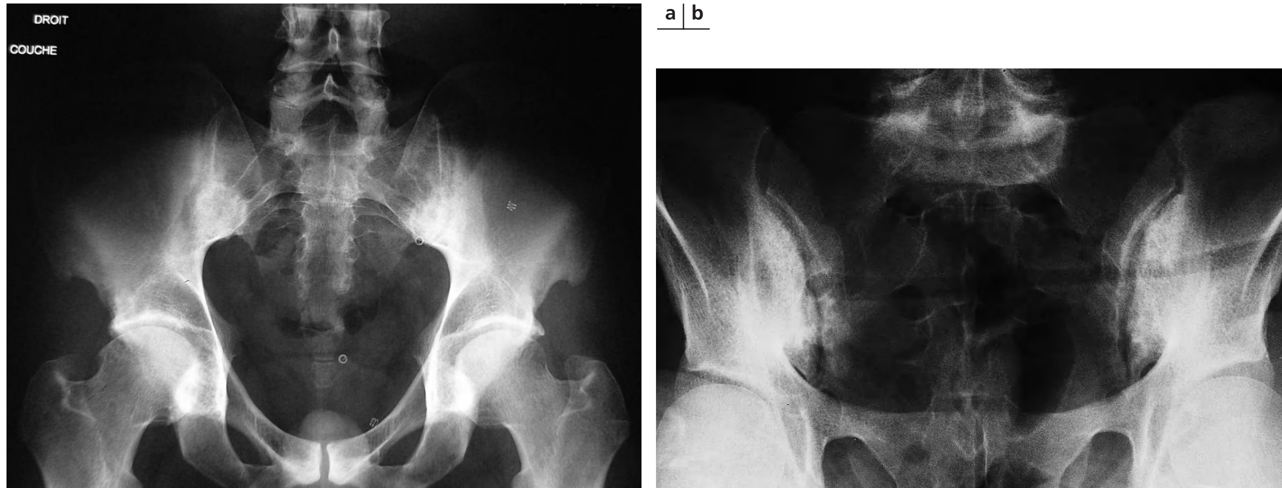


Fig. 26-7 ***Aspects de spondylarthrite.*** **a.** *Radiographie pelvienne objectivant une fusion des articulations sacro-iliaques avec ostéose des versants iliaques et sacrés.* **b.** *Sacro-iliite bilatérale avec élargissement de l'interligne, érosion des berges bilatérale et flou des berges à droite.*

les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et porteurs de l'HLA-B27 que chez les patients atteints non porteurs [54]. De même, l'uvéite est plus fréquente parmi les patients souffrant d'entérocolopathie inflammatoire associée à une spondylarthrite ankylosante, que parmi les patients avec une atteinte intestinale isolée [55]. Ainsi, le caractère typique du phénotype de l'uvéite semble lié d'une part à la présence de l'HLA-B27 et, d'autre part, à l'atteinte rhumatismale. Un phénotype d'uvéite différent, défini par un début plus insidieux et tardif, une atteinte plus souvent bilatérale, une tendance à l'évolution chronique, sans prédominance masculine et nécessitant un poids thérapeutique plus important, peut compliquer aussi bien les arthrites psoriasiques que les entérocolopathies inflammatoires [56-58]. La prévalence de l'uvéite augmente avec la durée d'évolution de chacune de ces maladies, ce qui explique en partie la variabilité des données rapportées dans la littérature. La prévalence de l'uvéite atteindrait un plateau après vingt ans d'évolution des spondylarthrites [59]. À l'inverse, la question de la prévalence des spondylarthrites parmi des patients présentant une uvéite liée à l'antigène HLA-B27 se pose également. La littérature est beaucoup plus pauvre sur le sujet et varie, puisque des manifestations extraoculaires sont rapportées dans 39 % à 90 % des cas d'uvéite antérieure aiguë liée à HLA-B27 (tableau 26-III) [7]. De plus, l'uvéite antérieure peut être la manifestation qui va révéler un diagnostic systémique en présence de symptômes modérés ou banalisés [50] ou correspondant à des formes mineures de la maladie. Récemment, l'étude des enthèses de patients atteints d'uvéites récurrentes B27^{+} a démontré l'existence d'inflammations (ou de leur conséquence) à des niveaux presque similaires à ceux de patients atteints de spondylarthrites (respectivement 55,6 % contre 81 %) [60].

En résumé, la prévalence des atteintes extraoculaires parmi des patients présentant des uvéites liées à l'antigène HLA-B27 dépend des critères d'évaluation et/ou des critères diagnostiques utilisés. La différence de prévalence de spondylarthrites parmi des patients atteints d'uvéite à HLA-B27 entre les différentes études en serait la conséquence. En 1991, le groupe d'étude européen des spondylarthropathies (ESSG) a défini des critères de classification des spondylarthropathies (renommées spondylarthrites), qui partagent le lien à des degrés variables à l'antigène HLA-B27 [61]. Ces critères sont rappelés dans le tableau 26-VI et peuvent être utilisés afin d'identifier des patients souffrant de spondylarthrites. Ces critères ont l'avantage de permettre un diagnostic précoce de la maladie, en incluant le groupe des spondylarthropathies indifférenciées. De plus, les critères de l'ESSG ne prennent pas en compte l'épisode uvéite ou le statut HLA-B27 des patients pour retenir le diagnostic, ce qui les différencie des critères d'Amor (tableau 26-VII). Les critères de l'ESSG paraissent ainsi particulièrement applicables à des patients atteints d'uvéite liée à l'HLA-B27, sans risque de biais diagnostique. Sur la base de ces critères, des études cliniques ont recherché la fréquence des atteintes rhumatismales parmi des patients atteints d'uvéite antérieure ou d'uvéite associée à l'HLA-B27 [47, 52, 53]. Parmi des patients ayant présenté au moins un épisode d'uvéite antérieure aiguë liée à l'HLA-B27, une spondylarthrite a pu être identifiée dans 65 % à 77,7 % des cas [47, 52, 53]. La pathologie la plus fréquemment observée demeure la spondylarthrite ankylosante, dont le diagnostic est posé par les critères de New York modifiés (tableau 26-VIII), qui imposent une atteinte radiologique avancée. L'uvéite est rarement le premier symptôme ressenti par des patients atteints de spondylarthopathie. En effet, le pic de fréquence des manifestations rhumatologiques se situe entre vingt et vingt-quatre ans, alors que l'âge moyen au moment de la première poussée d'uvéite se situe généralement au-delà de trente ans [7, 51].

Malgré cela, l'uvéite antérieure liée à l'HLA-B27 est souvent, par son caractère douloureux, l'épisode clinique qui va permettre de rattacher des signes fonctionnels parfois banalisés à un diagnostic de maladie systémique.

COMPLICATIONS DES UVÉITES LIÉES À L'ANTIGÈNE HLA-B27

Les principales complications, ainsi que la fréquence des atteintes du segment postérieur à travers les plus grandes séries de patients publiées, sont récapitulées dans le tableau 26-IX. La plus fréquente des complications des uvéites liées à l'HLA-B27 est la formation de synéchies iridocristalliniennes, avec une fréquence variant de 13 % à plus de 90 % des cas [7, 62]. Les poussées inflammatoires et l'existence de synéchies sont une cause fréquente de cataracte chez l'adulte jeune, qui complique l'uvéite liée à l'HLA-B27 dans 7 % à 28 % des cas selon les séries [7]. Les autres complications incluent l'hypertonie oculaire, le glaucome secondaire et le risque de passage à la chronicité de l'uvéite (durée de plus de trois mois). L'atteinte du segment postérieur se fait par contiguïté de l'inflammation du segment antérieur et se manifeste sous forme de hyalite, de papillite et d'œdème maculaire cystoïde. L'œdème maculaire

Tableau 26-V – Uvéite associée à l'antigène HLA-B27 et spondylarthropathies.

Entité	Prévalence de HLA-B27	Prévalence de l'uvéite parmi des patients souffrant de spondylarthrite	
		Données à partir de séries de patients vus en ophtalmologie D'après Chang, 2005 [7]	Données de méta-analyse de patients examinés en rhumatologie D'après Zeboulon, 2007 [59]
Spondylarthrites dans leur ensemble	NA	NA	32,7 % ± 0,5
Spondylarthrite ankylosante	90 %	20 %-50 %	33,2 % ± 0,8
Arthrites réactionnelles	40 %-80 %	12 %-37 %	25,6 % ± 3,8
Rhumatisme psoriasique	40 %-50 %	7 %-25,1 %	25,1 % ± 2,3
Rhumatismes des entérocolopathies	35 %-75 %	2 %-36,9 %	36,9 % ± 4,4
Spondylarthropathies indifférenciées	70 %	NA	13,2 % ± 2,9

Tableau 26-VI – Critères diagnostiques des spondylarthrites d'après l'ESSG (*European Study Group of Spondylarthropathies* ; d'après Dougados, 1991 [61]).

Critères majeurs	Rachialgies inflammatoires, passées ou présentes, et présence des 3 à 5 critères suivants : – début avant 45 ans – début progressif – améliorées par l'exercice – raideur le matin – depuis plus de 3 mois *Et/ou* : Synovites, passées ou présentes, asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs
Critères mineurs	1. Histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocolopathie
	2. Psoriasis : antécédents ou en cours, objectivé par un médecin
	3. Entérocolopathie inflammatoire : antécédents ou en cours, de type Crohn ou rectocolite hémorragique
	4. Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë moins d'un mois avant l'arthrite
	5. Enthésopathie calcanéenne ou plantaire
	6. Douleurs fessières à bascule
	7. Sacro-iliite radiologique* : stade 2-4 bilatéral ou 3-4 unilatéral
Diagnostic de spondylarthrite = un critère majeur + un critère mineur Sensibilité : 87 % Spécificité : 96 %	

* Selon la cotation suivante : 0 = « normal » ; 1 = « possible » ; 2 = « modérée » ; 3 = « évoluée » ; 4 = « ankylose ».

Tableau 26-VII – Critères diagnostiques d'Amor (d'après Amor, 1990 [81]).

	Point(s)
A. Signes cliniques ou histoire clinique :	
1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2. Oligoarthrite asymétrique	2
3. Douleurs fessières sans précision	1
ou douleurs fessières à bascule	2
4. Doigt ou orteil « en saucisse »	2
5. Talalgie ou toute autre enthésopathie	2
6. Iritis (uvéite)	1
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
8. Diarrhée moins d'un mois avant l'arthrite	1
9. Présence ou antécédent de psoriasis ou de balanite ou d'entérocolopathie chronique	2
B. Signes radiologiques :	
10. Sacro-iliite (stade ≥2 bilatéral ou stade 3 unilatéral)	3
C. Terrain génétique :	
11. Présence de l'antigène HLA-B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite et/ou de syndrome de Reiter et/ou de psoriasis et/ou d'uvéite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
D. Sensibilité au traitement :	
12. Amélioration en 48 heures des douleurs par les AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2
Le malade sera déclaré comme ayant une spondylarthrite si la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6 Sensibilité : 92 % Spécificité : 98 %	

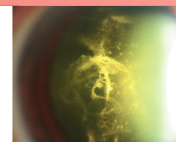


Tableau 26-VIII – Critères diagnostiques de la spondylarthrite ankylosante (critères de New York modifiés ; d'après Van der Linden, 1984 [82]).

Critères cliniques (au moins 1) : 1. Lombalgies et raideur lombaire de plus de trois mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos 2. Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal 3. Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe
Critères radiologiques : Sacro-iliite de grade ≥ 2 si sacro-iliite bilatérale *Ou* : Sacro-iliite de grade ≥ 3 si sacro-iliite unilatérale

cystoïde survient avec une fréquence estimée entre 6 % et 13 % des cas d'uvéite liée à l'HLA-B27 ; il reste le principal élément qui conditionne le pronostic visuel. Sa détection précoce est facilitée par un examen de la macula en OCT.

Pour certains auteurs, la présence de l'HLA-B27 liée à une uvéite antérieure serait associée à un moins bon pronostic, comparé à des patients atteints d'uvéite antérieure non HLA-B27, avec notamment un plus grand nombre de récidives et de complications dans le groupe B27+ [46]. Le pronostic de l'uvéite liée à l'HLA-B27 demeure favorable à long terme. Dans une étude récente, après dix ans d'évolution pour plus de quatre-vingts patients ayant présenté une uvéite liée à l'HLA-B27, seul un œil présentait une acuité visuelle de moins de 1/10 et aucun patient n'avait une acuité visuelle binoculaire de moins de 5/10 [63].

Diagnostic différentiel

Une uvéite peut être faussement associée à l'antigène HLA-B27 en raison de la fréquence relativement élevée de B27 dans la population générale (7 % à 8 %). Il est donc essentiel de restreindre la recherche de B27 aux uvéites dont le phénotype est compatible avec celui des uvéites associées à cet allèle. Ainsi, il est par exemple inutile de rechercher une antigénémie B27 devant une panuvéite granulomateuse avec présence de foyers choriorétiniens. Dans ce dernier cas et même en cas de positivité, l'association de l'uvéite à l'allèle B27 devra être considérée comme fortuite et les recherches étiologiques devront être poursuivies.

Le principal véritable diagnostic différentiel des uvéites B27 est représenté par les uvéites compliquant la maladie de Behçet [64]. En effet, la présentation clinique des uvéites associées à la maladie de Behçet peut être similaire, notamment dans les cas d'atteinte restreinte au segment antérieur, ce qui représenterait 10 % des uvéites compliquant la maladie de Behçet. De plus, une atteinte des articulations sacro-iliaques peut également être observée au cours de la maladie de Behçet, avec l'existence de véritables formes frontières avec les spondylarthrites [64-66]. Parmi des patients porteurs de l'HLA-B51 et souffrant de maladie de Behçet, la présence de B27 serait un facteur de meilleur pronostic que celle de l'HLA-B51 seul [67].

Un autre diagnostic différentiel fréquent est représenté par certaines uvéites médicamenteuses (biphosphonates), même si leur présentation est, le plus souvent, moins aiguë.

Traitement de l'uvéite associée à l'antigène HLA-B27

La prise en charge thérapeutique des uvéites liées à l'HLA-B27 doit être divisée en deux parties, comprenant d'une part le traitement de la crise aiguë et, d'autre part, le traitement préventif des récidives d'uvéite.

TRAITEMENT DE L'UVÉITE ANTÉRIEURE AIGUË

Le traitement repose en premier lieu sur l'instillation à fréquence élevée de collyre à base de dexaméthasone, associé de manière systématique à des collyres mydriatiques et cycloplégiques, dans un but antalgique et préventif de la formation des synéchies iridocristalliniennes (fig. 26-8 et 26-9). Le traitement local est suffisant dans une immense majorité des cas, mais inclut de manière fréquente l'injection de corticoïdes par voie péri-oculaire (latérobulbaire ou sous-conjonctivale), répétée au besoin. Une décroissance progressive du traitement topique limite les phénomènes de rebond inflammatoire. Cette diminution thérapeutique est à adapter à la réponse clinique et peut être fondée, au mieux, sur les mesures au *laser flare meter*. Quelques rares cas d'uvéites liées à HLA-B27 réfractaires aux traitements précédemment cités ou passés à la chronicité requièrent l'utilisation de corticoïdes administrés en bolus, plus ou moins associés à des traitements immunosuppresseurs de type méthotrexate [62].

TRAITEMENT POUR LA PRÉVENTION DES RÉCIDIVES

Il constitue le second volet de la prise en charge des uvéites HLA-B27. Ce traitement, plus controversé, a été récemment transformé par les biothérapies, en particulier par les anti-TNF.

Tableau 26-IX – Complications oculaires des uvéites associées à l'antigène HLA-B27.

Référence	Nature de l'étude	Nombre de patients B27+	Synéchies	Cataracte	Hypertonie	Œdème maculaire	Hyalite	Papillites
Braakenburg, 2008 [63]	Rétrospective	117	57 %	11 %	11 %	13 %	26 %	12 %
Monnet, 2004 [47]	Observationnelle	175	13 %	7 %	10 %	13 %	10 %	5 %
Dodds, 1999 [79]	Rétrospective	114	ND	ND	ND	6 %	16 %	2 %
Power, 1998 [46]	Rétrospective	191	20 %	15 %	12 %	31 %	21 %	18 %
Tay-Kearney, 1996 [51]	Rétrospective	148	52 %	28 %	20 %	11 %	ND	ND
Linssen, 1995 [80]	Prospective	154	54	24 %	8 %	ND	ND	ND
Rodriguez, 1994 [83]	Rétrospective	17/166	ND	ND	ND	4 %	10 %	8 %

ND, données non disponibles.

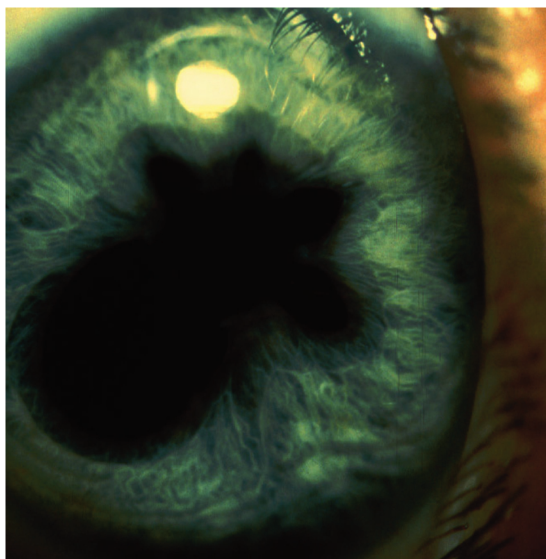


Fig. 26-8 ***Synéchies iridocristalliniennes séquellaires.***

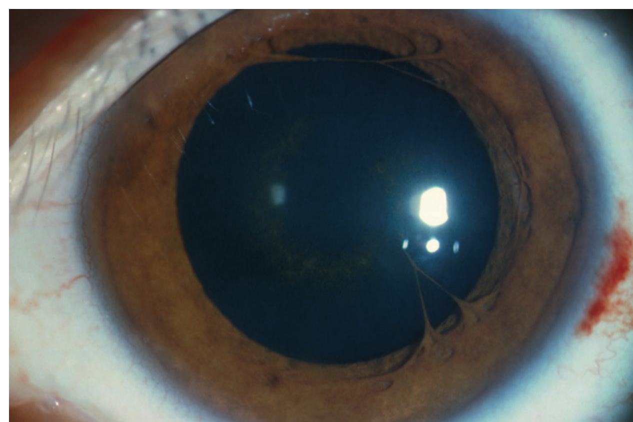


Fig. 26-9 ***Mydriase thérapeutique avec dépôts sur la cristalloïde antérieure, témoin de la « levée » des synéchies ; synéchies iridocristalliniennes séquellaires.***

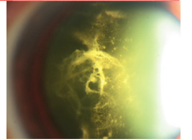
Précédemment, la molécule proposée était la sulfasalazine (*Salazopyrine*), dont le mode d'action anti-inflammatoire est multiple, avec des effets antimicrobiens sur la flore intestinale mais également des effets suppresseurs sur les médiateurs ou cytokines pro-inflammatoires [68]. Deux études confortent le rôle de la sulfasalazine dans la prévention des récurrences d'uvéite liée à HLA-B27 [69, 70] : Munoz et Fernandez, en dépit d'un nombre restreint de patients (dix, dont sept HLA-B27$^+$), rapportent une diminution statistiquement significative des récidives (3,4 épisodes/an contre 0,9 épisode/an sous salazopyrine) ; Benitez *et al*. rapportent un effet similaire à partir de la seule étude randomisée, portant sur vingt-deux patients [69]. La prescription de sulfasalazine doit être progressive (500 mg à 2 g en quelques semaines) et menée sous surveillance hématologique, en raison de sa toxicité potentielle. Sur le plan rhumatologique, son efficacité apparaît restreinte et prédomine dans les formes avec atteinte périphérique [71, 72].

Les anti-TNF en perfusion unique (infliximab) ont pu montrer une efficacité dans le traitement de la crise aiguë d'uvéite. On déplore toutefois l'existence de récidives chez plus de la moitié des patients après une médiane de cinq mois [73]. L'indication des anti-TNF à la phase aiguë de l'uvéite liée à HLA-B27 reste anecdotique, compte tenu d'une part de leur coût et, d'autre part, de la localisation antérieure de l'inflammation, la rendant accessible à des collyres anti-inflammatoires. L'intérêt des anti-TNF dans l'uvéite liée à HLA-B27 réside surtout dans leur capacité à diminuer la fréquence des épisodes d'uvéite parmi des patients souffrant de spondylarthrites (tableau 26-X). Ainsi, Braun *et al*. rapportent dans leur travail de méta-analyse un effet bénéfique de deux anti-TNF (étanercept, infliximab) sur la fréquence des rechutes, avec un effet supérieur de l'infliximab comparé à celui de l'étanercept, sans que cette diffé-

Tableau 26-X – Effets des traitements sur la fréquence des récidives d'uvéites.

Référence	Type d'étude	Traitements utilisés	Nombre de patients	Fréquence des uvéites avant traitement*	Fréquence des uvéites après traitement*	
Braun, 2005 [74]	Méta-analyse (4 études contrôlées et 3 études ouvertes)	Placebo	190	ND	15,6	*p* = 0,01
		Étanercept	297	ND	7,9	
		Infliximab	90	ND	3,4	
Guignard, 2006 [75]	Rétrospective observationnelle	Anti-TNF	46	51,8	21,4	*p* = 0,03
		Infliximab	25	50,6	6,8	*p* = 0,001
		Adalimumab	8			
		Étanercept	13	54,6	58,5	*p* = 0,92
Rudwaleit, 2009 [77]	Multinationale, ouverte, non contrôlée	Adalimumab	1 250 (SA)	15,0	7,4 (– 51 %)	*p* < 0,001
			274 (≥ 1 uvéite)	68,4	28,9 (– 58 %)	*p* < 0,001
			106 (uvéite < 1 an)	176,9	56,0 (– 68 %)	*p* < 0,001
			28 (uvéite en cours)	192,9	96,2 (– 50 %)	*p* = 0,001
			43 (uvéite chronique)	129,1	71,4 (– 45 %)	*p* = 0,002
Munoz-Fernandez, 2003 [70]	Prospective, ouverte, longitudinale (1 an)	Sulfasalazine	10 (> 3 uvéites/an)	3,4 ± 0,5 uvéites/an	0,9 ± 1,1 uvéite/an	*p* = 0,007
Benitez-del-Castillo, 2000 [69]	Prospective randomisée (3 ans)	Sulfasalazine	22 (10 *vs* 12 placebo)			*p* = 0,016

* Fréquence donnée pour 100 patients-années.
ND, données non disponibles ; SA, spondylarthrite ankylosante.



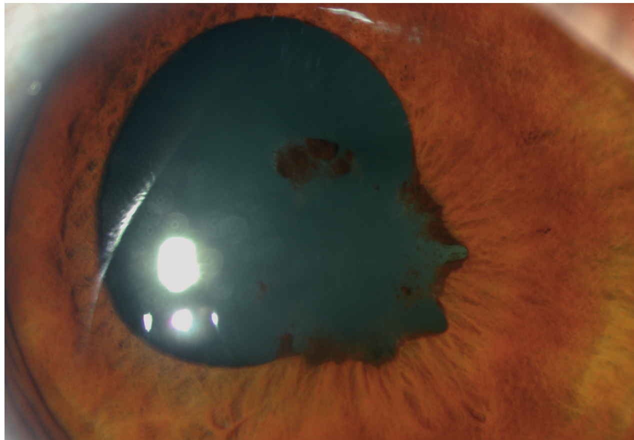


Fig. 26-10 ***Uvéite liée à l'antigène HLA-B27 sévère survenue peu après l'instauration d'un traitement par étanercept.*** *Levée partielle des synéchies iridocristalliniennes. (D'après Monnet* et al.*, 2006* [76]*.)*

rence soit statistiquement significative [74]. Une efficacité supérieure de l'infliximab comparé à l'étanercept a de nouveau été observée dans une étude rétrospective évaluant la fréquence des rechutes d'uvéite sous anti-TNF [75]. Par ailleurs, des cas d'uvéites antérieures sévères, dites paradoxales car semblant induites par la mise en route d'un traitement anti-TNF, ont été rapportés (fig. 26-10) ; là encore, l'étanercept semble être plus souvent impliqué que l'infliximab [76]. Plus récemment, l'adalimumab (*Humira*) a montré un effet bénéfique sur la fréquence des uvéites compliquant des spondylarthrites [77]. Le tableau 26-X récapitule les effets sur la fréquence des uvéites des différentes molécules anti-TNF et de la sulfasalazine.

En résumé, l'ophtalmologiste se doit d'être informé de l'effet des biothérapies sur la survenue ou la prévention des uvéites liées à HLA-B27 et pourra ainsi guider le choix des rhumatologues dans leur indication thérapeutique. Le choix de l'infliximab ou de l'adalimumab sera ainsi préféré à l'étanercept chez des patients aux antécédents d'uvéite. Dans tous les cas, la décision de la mise en route d'un traitement au long cours préventif des récidives ou pour une uvéite chronique sévère se fera en concertation avec le médecin interniste ou le rhumatologue. Un traitement préventif sera proposé, de manière empirique, à partir de quatre à cinq rechutes d'uvéite par an et variera en fonction de l'intensité des poussées et de leur réponse au traitement.

CONCLUSION

L'uvéite liée à l'antigène HLA-B27 est la première cause d'inflammation intraoculaire. Elle présente un pronostic qui reste globalement favorable. Cette uvéite est probablement à intégrer dans le groupe plus large des maladies liées à HLA-B27, en particulier les spondylarthrites. L'association à l'antigène HLA-B27 continue de poser de multiples questions physiopathologiques ; les espoirs d'une meilleure compréhension sont venus de la découverte récente de gènes associés à l'antigène HLA-B27 et nécessaires au développement de ces maladies. La plupart des uvéites associées à l'antigène HLA-B27 sont accessibles à un traitement local. L'interrogatoire systématique et l'interaction avec le médecin interniste ou rhumatologue sont des éléments indispensables à la gestion de cette uvéite, dans le double but de détecter une maladie systémique sous-jacente et d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

[1] McCannel CA, Holland GN, Helm CJ *et al*. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 35-46.

[2] Smit RL, Baarsma GS, De Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 71-76.

[3] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al*. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – Analysis of 1 916 patients. *J Rheumatol* 2008 Dec. 15.

[4] Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A *et al*. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet* 1973, *2* (7836) : 994-996.

[5] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A *et al*. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1973, *1* (7809) : 904-907.

[6] Brewerton DA. Joseph J. Bunim Memorial Lecture. HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1976, *19* : 656-668.

[7] Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D . Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 364-388.

[8] Martin TM, Rosenbaum JT. Genetics in uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005, *45* : 15-30.

[9] Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006, *18* : 332-341.

[10] Derhaag PJ, Linssen A, Broekema N *et al*. A familial study of the inheritance of HLA-B27-positive acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1988, *105* : 603-606.

[11] Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E *et al*. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2006, *73* : 355-362.

[12] Breban M, Said-Nahal R, Hugot J-P *et al*. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2003, *29* : 575-594.

[13] Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot J-M *et al*. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. Groupe Francais d'Étude Génétique des Spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2000, *43* : 1356-1365.

[14] Said-Nahal R, Miceli-Richard C, D'Agostino MA *et al*. Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001, *45* : 478-484.

[15] Konno Y, Numaga J, Tsuchiya N *et al*. HLA-B27 subtypes and HLA class II alleles in Japanese patients with anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : 1838-1844.

[16] Hildebrand WH, Turnquist HR, Prilliman KR *et al*. HLA class I polymorphism has a dual impact on ligand binding and chaperone interaction. *Hum Immunol* 2002, *63* : 248-255.

[17] Lopez-Larrea C, Mijiyawa M, Gonzalez S *et al*. Association of ankylosing spondylitis with HLA-B*1403 in a West African population. *Arthritis Rheum* 2002, *46* : 2968-2971.

[18] Colbert RA. The immunobiology of HLA-B27: variations on a theme. *Curr Mol Med* 2004, *4* : 21-30.

[19] Allen RL, Trowsdale J. Recognition of classical and heavy chain forms of HLA-B27 by leukocyte receptors. *Curr Mol Med* 2004, *4* : 59-65.

[20] Breban M, Hacquard-Bouder C, Falgarone G. Animal models of HLA-B27-associated diseases. *Curr Mol Med* 2004, *4* : 31-40.

[21] Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine* 2006, *73* : 132-138.

[22] Brown MA. Non-major-histocompatibility-complex genetics of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, *20* : 611-621.

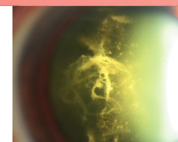
[23] Braun J, Bollow M, Remlinger G *et al*. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998, *41* : 58-67.

[24] Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, *47* : 132-137.

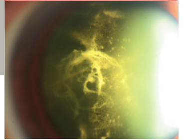
[25] Brionez TF, Reveille J-D. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008, *20* : 384-391.

[26] Cyriax J, Hart FD, West HF. Ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1949, *1* : 633.

[27] Brown MA, Laval SH, Brophy S *et al*. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000, *59* : 883-886.
[28] Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ *et al*. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997, *40* : 1823-1828.
[29] Dernis E, Said-Nahal R, D'Agostino MA *et al*. Recurrence of spondylarthropathy among first-degree relatives of patients: a systematic cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009, *68* : 502-507.
[30] Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM *et al*. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984, *27* : 241-249.
[31] Miceli-Richard C, Zouali H, Said-Nahal R *et al*. Significant linkage to spondyloarthropathy on 9q31-34. *Hum Mol Genet* 2004, *13* : 1641-1648.
[32] Maksymowych WP, Jhangri GS, Gorodezky C *et al*. The LMP2 polymorphism is associated with susceptibility to acute anterior uveitis in HLA-B27 positive juvenile and adult Mexican subjects with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1997, *56* : 488-492.
[33] Maksymowych WP, Tao S, Vaile J *et al*. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B27 negative Caucasian and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000, *27* : 183-189.
[34] Wegscheider BJ, Weger M, Renner W *et al*. Role of the CCL2/MCP-1-2518A>G gene polymorphism in HLA-B27 associated uveitis. *Mol Vis* 2005, *11* : 896-900.
[35] Monowarul Islam SM, Numaga J, Fujino Y *et al*. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995, *38* : 547-550.
[36] Martin TM, Zhang G, Luo J *et al*. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 269-274.
[37] Martin TM, Bye L, Modi N *et al*. Genotype analysis of polymorphisms in autoimmune susceptibility genes, CTLA-4 and PTPN22, in an acute anterior uveitis cohort. *Mol Vis* 2009, *15* : 208-212.
[38] Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007, *447* (7145) : 661-678.
[39] Burton PR, Clayton DG, Cardon LR *et al*. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007, *39* : 1329-1337.
[40] Choi CB, Kim TH, Jun JB *et al*. ARTS1 polymorphisms are associated with ankylosing pondylitis in Koreans. *Ann Rheum Dis* 2009 May 3.
[41] Maksymowych WP, Inman RD, Gladman DD *et al*. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009, *60* : 1317-1323.
[42] Rahman P, Inman RD, Gladman DD *et al*. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008, *58* : 1020-1025.
[43] Taurog JD, Richardson JA, Croft JT *et al*. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994, *180* : 2359-2364.
[44] Liu Y, Penttinen MA, Granfors K. Insights into the role of infection in the spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001, *3* : 428-434.
[45] Rosenbaum JT, Rosenzweig HL, Smith JR *et al*. Uveitis secondary to bacterial products. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 165-168.
[46] Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M *et al*. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1646-1651.
[47] Monnet D, Breban M, Hudry C *et al*. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004, *111* : 802-809.
[48] Zaidi AA, Ying GS, Daniel E *et al*. Hypopion in patients with uveitis. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. *Ophthalmology* 2010, *117* : 366-372.
[49] D'Alessandro LP, Forster DJ, Rao NA. Anterior uveitis and hypopyon. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 317-321.
[50] Pato E, Banares A, Jover JA *et al*. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000, *27* : 2198-2202.
[51] Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C *et al*. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 47-56.
[52] Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V *et al*. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2004, *31* : 524-527.
[53] Linder R, Hoffmann A, Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J Rheumatol* 2004, *31* : 2226-2229.
[54] Feldtkeller E, Khan MA, Van der Heijde D *et al*. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003, *23* : 61-66.
[55] Orchard TR, Chua CN, Ahmad T *et al*. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002, *123* : 714-718.
[56] Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A *et al*. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000, *59* : 67-70.
[57] Durrani K, Foster CS. Psoriatic uveitis: a distinct clinical entity? *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 106-111.
[58] Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 61-64.
[59] Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2007 Oct 25.
[60] Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Cobo-Ibanez T *et al*. Enthesitis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009, *60* : 1985-1990.
[61] Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R *et al*. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, *34* : 1218-1227.
[62] Suhler EB, Martin TM, Rosenbaum JT. HLA-B27-associated uveitis: overview and current perspectives. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 378-383.
[63] Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J *et al*. Human Leucocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 472-479.
[64] Borman P, Bodur H, Ak G *et al*. The coexistence of Behcet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2000, *19* : 195-198.
[65] Chang HK, Lee DH, Jung SM *et al*. The comparison between Behcet's disease and spondyloarthritides: does Behcet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 2002, *17* : 524-529.
[66] Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol* 2001, *46* : 1-18.
[67] Ahn JK, Park YG. Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behcet uveitis. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 1375-1380.
[68] Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M *et al*. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995, *38* : 618-627.
[69] Benitez-del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T *et al*. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000, *14* (Pt 3A) : 340-343.
[70] Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J *et al*. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003, *30* : 1277-1279.
[71] Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD004800.
[72] Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006, *33* : 722-731.
[73] El-Shabrawi Y, Hermann J. Case series of selective anti-tumor necrosis factor alpha therapy using infliximab in patients with nonresponsive chronic HLA-B27-associated anterior uveitis: comment on the articles by Brandt *et al*. *Arthritis Rheum* 2002, *46* : 2821-2822.



[74] Braun J, Baraliakos X, Listing J *et al*. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 2447-2451.
[75] Guignard S, Gossec L, Salliot C *et al*. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006, *65* : 1631-1634.
[76] Monnet D, Moachon L, Dougados M *et al*. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, *2* : 393-397.
[77] Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P *et al*. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009, *68* : 696-701.
[78] Bowness P, Zaccai N, Bird L *et al*. HLA-B27 and disease pathogenesis : new structural and functional insights. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 1999, *1* : 1-10.
[79] Dodds EM, Lowder CY, Meisler DM. Posterior segment inflammation in HLA-B27 + acute anterior uveitis: clinical characteristics. *Ocul Immunol Inflamm* 1999, *7* : 85-92.
[80] Linssen A, Meenken C. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995, *120* : 351-361.
[81] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990, *57* : 85-89.
[82] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis : a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984, *27* : 361-368.
[83] Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M *et al*. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology* 1994, *101* : 1267-1274.



Chapitre 27

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et uvéites

D. Jobin, V. Abitbol, J.-B. Daudin

Considérées comme rares dans la première partie du xxe siècle, les maladies inflammatoires cryptogénétiques (ou chroniques) de l'intestin (MICI) ont connu une augmentation spectaculaire de leur incidence dans la période de l'après-guerre jusqu'à nos jours, principalement en Europe et en Amérique du Nord. Leur prévalence y a doublé en l'espace de cinquante ans pour atteindre un plateau vers le milieu des années quatre-vingt-dix.

Les MICI comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi qu'un petit contingent de formes indéterminées, qui seront parfois élucidées au cours de leur évolution en l'une ou l'autre des deux entités principales.

L'incidence de la rectocolite hémorragique (quinze à vingt pour 100 000) est en règle plus importante que celle de la maladie de Crohn (six pour 100 000) dans les différentes parties du monde, à l'exception notable de la France, de la Belgique et du Canada [1, 2]. En France, environ 60 000 personnes sont touchées par la maladie de Crohn et 40 000 par la rectocolite hémorragique, ce qui correspond à une incidence de trois mille et deux mille nouveaux cas par an respectivement.

Des manifestations inflammatoires extradigestives peuvent être associées à la maladie de Crohn et à la rectocolite hémorragique, évoluant parallèlement ou indépendamment des signes intestinaux. Parmi ces manifestations inflammatoires extradigestives sont répertoriées des atteintes oculaires dans 2 % à 13 % des cas ; ce pourcentage atteint 50 % lorsqu'il existe une arthropathie axiale associée.

Historique et épidémiologie

L'individualisation des MICI comme entité pathologique est récente. La première description est celle d'une iléite terminale par les New-Yorkais Crohn, Ginsburg et Oppenheimer en 1932. Ils individualisaient alors une pathologie inflammatoire non-tuberculeuse d'étiologie inconnue touchant des sujets jeunes, parfois associée à des manifestations extradigestives.

Bien que présentes dans toutes les régions du monde, les MICI se répartissent selon un gradient nord-sud touchant principalement les pays d'Europe du Nord (Scandinavie, Grande-Bretagne, Belgique, nord de la France) et d'Amérique du Nord, incluant toutefois dans l'hémisphère sud l'Australie, l'Afrique du Sud et la Nouvelle-Zélande.

L'âge du diagnostic est situé chez les adultes jeunes majoritairement entre vingt et quarante ans, avec un second pic moins marqué vers la soixantaine, mais les individus de tous âges sont concernés, y compris les enfants et les nourrissons. Dans la plupart des études, la maladie de Crohn est légèrement plus fréquente chez les femmes (sex-ratio : 1,3), tandis que la rectocolite hémorragique s'observe plus souvent chez les hommes (sex-ratio : 0,8).

Des facteurs ethniques ont été évoqués dès la description originale de Crohn, avec une prévalence plus grande dans la population juive ashkénaze. En revanche, les MICI semblent exceptionnelles chez les Noirs africains et la plupart des groupes de population de l'Inde [3]. Toutefois, les parts respectives de l'hérédité et de l'environnement restent toujours à préciser.

Physiopathologie

Les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif sont fréquemment associées à des atteintes inflammatoires d'autres organes, ce qui les apparente à des maladies systémiques. Certaines manifestations extra-intestinales évoluent parallèlement aux MICI, tandis que d'autres évoluent indépendamment, reflétant plutôt une susceptibilité auto-immune commune.

Les mécanismes qui aboutissent à l'inflammation chronique du tube digestif et ceux qui président aux manifestations systémiques des MICI ne sont pas encore tous clairement identifiés. Il est d'ailleurs possible que ces processus menant à une poussée inflammatoire varient selon les patients, voire chez un même individu au cours de sa vie. Il existe néanmoins une interaction évidente entre le terrain génétique du patient, son environnement, particulièrement infectieux, et la réponse immunitaire exprimée (fig. 27-1).

Facteurs génétiques

Une prédisposition génétique à la maladie de Crohn a été évoquée par B.B. Crohn lors de sa première description d'agrégation familiale en 1934. Le risque de développer une MICI en cas d'antécédent familial au premier degré est de deux à huit fois supérieur à celui de la population générale. Cette prédisposition familiale est

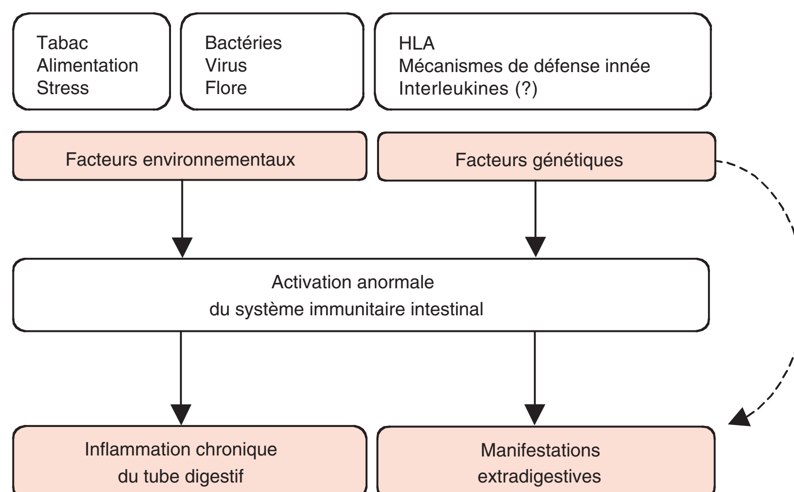


Fig. 27-1 ***Les MICI : maladies multifactorielles résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.***

plus importante pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique.

Le premier gène de susceptibilité pour la maladie de Crohn a été localisé en 1996 dans la région péricentrique du chromosome 16 [4]. Ce gène, *NOD2/CARD15*, code une protéine intracellulaire impliquée dans la défense immunitaire innée qu'on retrouve dans les macrophages et les cellules épithéliales. Cette protéine joue un rôle de surveillance intracellulaire en reconnaissant des fragments de paroi bactérienne à gram positif et à gram négatif. Trois mutations du gène apparaissent fréquentes. Il s'agit des variants R702w, G908R et 1007fs, qui aboutissent à une modification de la partie carboxyterminale de la protéine CARD15, directement impliquée dans l'interaction avec les parois bactériennes (cf. fig. 43-2 du chapitre 43). La mutation du gène abolit les propriétés de reconnaissance de la protéine CARD15 et altère la régulation de la réponse inflammatoire vis-à-vis de la flore bactérienne commensale et pathogène.

D'autres influences génétiques ont été mises en évidence en étudiant les manifestations extradigestives des MICI : il semble exister une prédisposition génétique particulière aux manifestations extradigestives des MICI impliquant le système HLA. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, l'association HLA-B8/DR3 serait liée à une augmentation d'un facteur dix du risque de cholangite sclérosante primitive. Les sujets atteints de rectocolite hémorragique qui expriment l'HLA-DRB1*0103 (DR103) auraient également un risque plus élevé de manifestations articulaires et oculaires. Les patients exprimant HLA-B27 et HLA-B58 ont un risque plus élevé d'uvéite [5].

Toutefois, l'implication physiopathogénique des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité reste difficile à confirmer du fait de l'importance du déséquilibre de liaison dans cette région.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La répartition prédominante dans l'hémisphère nord, la présence de foyers plus ou moins vastes bien individualisés, l'atteinte de populations émigrées pour qui l'incidence de la maladie tend à rejoindre celle de la population autochtone, suggèrent l'influence de facteurs environnementaux. Ceux-ci pourraient être de nature infectieuse ou non infectieuse [6].

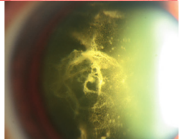
Le statut socio-économique — sans distinction ethnique ou géographique — semble être un facteur favorisant la survenue d'une MICI. En revanche, il n'a pu être clairement établi les parts respectives du mode d'alimentation, de l'hygiène ou d'autres facteurs liés à une surpopulation. Néanmoins, que ce soit pour les maladies auto-immunes ou les pathologies allergiques, il apparaît que des facteurs protecteurs dans la petite enfance, comme une hygiène et une stérilisation importantes, puissent devenir des facteurs de risque ultérieurs pour les MICI. On a pu constater l'existence d'une relation inverse entre la mortalité infantile et la maladie de Crohn. Une alimentation de type fast-food ou pauvre en fibres a été incriminée, de même que la présence de produits toxiques utilisés dans l'agriculture, mais aucune preuve n'a encore pu étayer cette hypothèse.

Le rôle du tabac est en revanche bien établi [7]. Lors de la maladie de Crohn, le tabagisme actif augmente le risque d'apparition de la maladie et aggrave l'évolutivité des lésions, particulièrement chez la femme. L'inverse est constaté au cours de la rectocolite hémorragique, justifiant parfois le recours à des patchs de nicotine.

Plusieurs données épidémiologiques plaident pour une origine infectieuse des MICI. Leur mode de progression, leur répartition en foyers très actifs et l'observation de cas conjugaux de la maladie de Crohn, atteignant chacun des conjoints avec plusieurs années d'intervalle, évoquent une maladie transmissible. Des études longitudinales menées en Suède évoquent la possibilité d'une infection virale périnatale, impliquant la rougeole. De plus, le virus a été retrouvé par hybridation *in situ* sur certaines pièces opératoires de patients atteints de maladie de Crohn au sein de lésions de vascularites granulomateuses. Son rôle dans la genèse de la maladie reste mal compris.

Une deuxième piste infectieuse concerne les mycobactéries, plus particulièrement *Mycobacterium paratuberculosis*, responsable d'une maladie animale (« maladie du boyau blanc » ou maladie de Johne) répandue dans le bétail et cliniquement proche de la maladie de Crohn. Sa mise en évidence chez l'homme dans de nombreuses études est néanmoins difficile à interpréter, car elle fait appel à des techniques d'amplification génique très sensibles et donc sujettes à caution.

De nombreuses études indiquent que des épisodes infectieux viraux ou bactériens précèdent fréquemment la révélation des MICI



ou l'une de leurs poussées. L'agent infectieux pourrait agir comme un initiateur ou un amplificateur de la maladie, notamment par le biais de réactions croisées entre antigènes infectieux et antigènes de l'hôte. La flore bactérienne est également soupçonnée de jouer un rôle important dans l'initiation ou l'entretien de la maladie. Les lésions les plus fréquentes des MICI coïncident avec les zones de haute densité de bactéries, notamment anaérobies et à gram négatif, dans le tube digestif (iléon terminal et côlon). Dans le modèle d'UIE — uvéite induite par l'injection de lipopolysaccharides (LPS) de bactéries à gram négatif par voie intraoculaire ou systémique (cf. chapitre 3) —, on obtient une inflammation oculaire de courte durée, spontanément résolutive et dépendante du terrain génétique de l'animal. Chez l'homme, il semble exister une corrélation entre le taux d'endotoxine, l'élévation de la *LPS binding protein* et du sCD14 (exprimé par les macrophages et se liant au LPS) dans le sang lors des poussées inflammatoires des MICI [8]. Des études prospectives menées sur les yeux d'enfants porteurs de MICI ont mis en évidence la présence quasi-systématique mais fugace d'un *flare* dans la chambre antérieure aux cours des poussées inflammatoires digestives. D'autres modèles expérimentaux utilisant des animaux génétiquement prédisposés ont permis de montrer l'importance de la flore intestinale dans le déclenchement de la maladie, avec l'apparition concomitante d'une immunité antibactérienne et d'une immunité antitissulaire selon un mécanisme de réactivité croisée.

L'existence d'un antigène cible commun à différents organes pourrait, dans un contexte génétique particulier, expliquer les manifestations extradigestives survenant parallèlement aux poussées inflammatoires digestives. Dans cette hypothèse, un des antigènes candidats proposés chez l'homme est une isoforme de la tropomyosine (hTM5) [9], exprimée dans l'œil (épithélium ciliaire non pigmenté), la peau, les articulations (chondrocytes), l'épithélium biliaire et les intestins. Des facteurs locaux de nature infectieuse et/ou traumatique, en révélant des antigènes cryptiques, expliqueraient l'atteinte ou la protection de tel ou tel organe, sur un terrain génétique particulier.

Manifestations digestives

EXAMEN CLINIQUE

Les signes cliniques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique peuvent être très proches, y compris dans leurs manifestations extradigestives. Les deux pathologies chroniques évoluent par poussées plus ou moins longues.

Les signes cliniques de la maladie de Crohn sont directement en rapport avec les lésions anatomiques et leur localisation, le plus souvent au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit, bien que l'ensemble du tube digestif puisse être atteint. Une atteinte ano-périnéale est souvent présente. Les manifestations les plus communes sont typiquement une diarrhée glairo-sanglante associée à des douleurs abdominales, pouvant aller jusqu'à un tableau subocclusif s'il existe une sténose sous-jacente. Les rectorragies sont moins fréquentes qu'au cours de la rectocolite hémorragique.

La rectocolite hémorragique peut s'installer insidieusement ou brutalement avec des signes variant du syndrome rectal à ceux d'une pancolite. Les manifestations principales sont une diarrhée, des rectorragies accompagnant des selles glaireuses et des douleurs abdominales de localisations variables, concernant l'hypogastre, la fosse iliaque gauche ou plus diffuses.

Asthénie, anorexie, amaigrissement et fièvre peuvent être présents.

Contrairement à la maladie de Crohn, la localisation de la rectocolite hémorragique est restreinte au cadre rectocolique. Les lésions sont continues à partir du rectum, sans intervalle sain, superficielles et sans atteinte de la sous-muqueuse.

EXAMENS BIOLOGIQUES ET BACTÉRIOLOGIQUES

La découverte de nouveaux marqueurs biologiques pour le diagnostic des MICI a constitué une avancée importante ces dernières années en facilitant des diagnostics plus précoces par des moyens non invasifs : il s'agit de la recherche d'anticorps ASCA (*Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies*) ou/et de p-ANCA atypiques dénommés NANA (*Nuclear-Associated Neutrophil Antibodies*). Les ASCA (de type IgG et IgA) sont des anticorps dirigés contre la levure *Saccharomyces cerevisiae* et dont la cible antigénique est un composant de la paroi de la levure : le phosphopeptidomannane, nommé couramment mannane. Parmi les patients ayant une MICI à localisation colique, ces anticorps aident à différencier les patients atteints de maladie de Crohn de ceux atteints de rectocolite hémorragique ou de colite indéterminée. Suivant les études, la prévalence des ASCA chez les patients atteints de maladie de Crohn est comprise entre 40 % et 70 % et entre 6 % et 15 % dans la rectocolite hémorragique [10] ; inversement, la prévalence des NANA varie entre 40 % et 85 % chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et entre 4 % et 20 % dans la maladie de Crohn. Ainsi, les ASCA constituent un marqueur spécifique de la maladie de Crohn avec une spécificité supérieure à 90 % et la valeur prédictive positive (VPP) de maladie de Crohn est supérieure à 88 % en cas de profil $ASCA^+/NANA^-$ [11]. Le titre des ASCA ne prédit cependant pas l'activité, la durée ni la réponse au traitement de la maladie de Crohn. Inversement, les NANA constituent un marqueur spécifique de la rectocolite hémorragique avec une spécificité supérieure à 88 % et la valeur prédictive positive (VPP) de rectocolite hémorragique est supérieure à 95 % en cas de profil $NANA^+/ASCA^-$. De même, la plupart des études ne retrouvent pas de relation entre les titres de NANA et l'activité de la rectocolite hémorragique ; les NANA ne constituent donc pas non plus un marqueur de suivi thérapeutique.

La limite principale de ces tests est leur manque de sensibilité (entre 55 % et 65 % tant pour les ASCA et que pour les NANA) : leur négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic de MICI. Il reste également des efforts à effectuer pour standardiser leur détection. Les marqueurs de choix des MICI restent toutefois à ce jour l'association ASCA et NANA.

Enfin, la biologie révèle un syndrome inflammatoire non spécifique associé éventuellement à des signes de dénutrition avec hypoalbuminémie et hypoferritinémie. Les explorations bactériologiques et parasitologiques des selles ainsi que leurs corollaires sérologiques demeurent indispensables afin d'éliminer une colite infectieuse, premier diagnostic différentiel des MICI.

EXAMENS MORPHOLOGIQUES

La confirmation diagnostique de maladie de Crohn doit passer par la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale et d'une coloscopie (avec si possible iléoscopie rétrograde) avec biopsies étagées, même en territoire apparemment sain. Les granulomes ou les signes histologiques d'inflammation chronique peuvent être présents dans une muqueuse en apparence saine. Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de maladie de Crohn, habituellement séparées par des intervalles de muqueuse saine en apparence, sont les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations en carte de

géographie et en rails. Ces lésions ne sont pas spécifiques car elles peuvent se voir au cours de certaines colites bactériennes.

À l'examen microscopique des biopsies ou d'une pièce opératoire, on peut mettre en évidence des pertes de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lymphoplasmocytaire du chorion muqueux, voire transmurale sous forme de nodules lymphoïdes. Dans 20 % à 30 % des cas, il existe des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires qui sont très évocateurs de l'affection.

En résumé, l'association du contexte clinique et biologique et de certains aspects radiologiques caractéristiques de l'intestin grêle apporte parfois une quasi-certitude diagnostique de maladie de Crohn. Le plus souvent, les éléments histologiques apportent la confirmation définitive du diagnostic. Les arguments les plus forts du diagnostic positif de maladie de Crohn sont le caractère discontinu et multisegmentaire des lésions, les fissures transmurales histologiques et le granulome épithélioïde et gigantocellulaire quand il est présent.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il faudra éliminer une cause infectieuse ou parasitaire s'exprimant plutôt sur un mode aigu ou subaigu (*Campylobacter jejuni*, salmonelles, shigelles, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, klébsielles, CMV, amibiase) et la tuberculose iléocæcale ou colique, dont les lésions peuvent être très proches et qui peut être accompagnée de manifestations extraoculaires.

On se méfiera des causes médicamenteuses (en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens), toxiques ou chimiques, ainsi que des colites ischémiques. Enfin, il faut évoquer des causes plus rares comme la maladie de Behçet ou les lymphomes diffus, qui peuvent également s'accompagner de signes extraoculaires.

Manifestations extra-intestinales

GÉNÉRALITÉS ET ASSOCIATIONS PARTICULIÈRES

Les manifestations extra-intestinales des MICI, décrites dès les observations princeps, font référence aux manifestations inflammatoires touchant d'autres organes. Elles concernent aussi bien les formes familiales que sporadiques, mais semblent plus fréquentes au cours de la maladie de Crohn qu'au cours de la rectocolite hémorragique.

On pourrait classer schématiquement ces manifestations en deux types principaux :

– les manifestations extra-intestinales évoluant parallèlement aux poussées inflammatoires intestinales ;

– les manifestations extra-intestinales évoluant pour leur propre compte, précédant parfois de plusieurs mois les atteintes digestives (10 % des cas), reflétant peut-être une susceptibilité auto-immune.

La prévalence des manifestations extra-intestinales des MICI est difficile à apprécier, variant de 6 % à 36 % d'une série à l'autre, la plupart des études étant rétrospectives et ne prenant pas toujours en compte les mêmes critères [12, 13]. De plus, certaines formes de manifestations extra-intestinales sont asymptomatiques et peuvent passer inaperçues sans contrôle systématique. Potentiellement, tous les organes peuvent être concernés, ce qui apparente les MICI aux maladies de système. L'apparition d'une manifestation extra-intestinale dans un organe augmente la probabilité d'en développer une dans un autre organe. Ce chevauchement concerne principalement les arthrites périphériques, l'érythème noueux, les affections du tractus biliaire et celles de l'œil, ce qui renforce l'hypothèse d'un processus pathogénique commun.

Les tableaux 27-I à 27-III résument les différentes atteintes répertoriées lors des manifestations extra-intestinales. Plusieurs de ces manifestations peuvent avoir une association ou une répercussion ophtalmique et méritent d'être détaillées.

Tableau 27-I – Principales manifestations extra-intestinales des MICI.

Localisations	Lésions
Ostéoarticulaires	Rhumatismes axiaux* : spondylarthrite, sacro-iliite isolée
	Rhumatismes périphériques : oligo- ou polyarthrite périphérique
Osseuses	Ostéoporose, ostéonécrose (corticothérapie)
Cutanéomuqueuses	Érythème noueux
	Pyoderma gangrenosum
	Aphtes buccaux
	Lésions oro-faciales
	Lésions carentielles
	Dermatose neutrophilique
Oculaires	Uvéites, sclérites, épislérites
Hépatobiliaires	Cholangite sclérosante
	Stéatose (déficit nutritionnel)
	Hyperplasie nodulaire régénérative
Hématologiques, vasculaires	Anémie hémolytique
	Thromboses veineuses profondes
	Thromboses artérielles
Néphrologiques	Lithiase oxalique
	Amylose
	Néphrite interstitielle granulomateuse
Pulmonaire	Asthme
Neurologique	Affection démyélinisante

* Évolution indépendante des poussées inflammatoires digestives.

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Les arthropathies inflammatoires sont les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes au cours des MICI, avec une prévalence allant de 16 % à 30 % [14, 15].

Une première forme est constituée d'oligo- ou de polyarthrites périphériques, souvent associées à des atteintes dermatologiques ainsi qu'à des atteintes ophtalmiques de type sclérites ou épisclérites, plus rarement des uvéites. Leur évolution est parallèle aux manifestations digestives. Il s'agit le plus souvent de patients non porteurs de l'antigène HLA-B27.

Une seconde forme est caractérisée par des rhumatismes axiaux dont la manifestation principale est la sacro-iliite (parfois asymptomatique) et la spondylarthrite ankylosante [16]. Ces dernières évoluent indépendamment des poussées inflammatoires digestives, le plus souvent chez des patients porteurs de l'antigène HLA-B27. L'haplotype HLA-B27, fortement corrélé avec la spondylarthrite ankylosante (90 %), n'est retrouvé que dans 45 % à 70 % des patients présentant une MICI et un rhumatisme axial, contre 8 % à 10 % chez les patients présentant une MICI et un rhumatisme périphérique. L'haplotype HLA-B27 apparaît être clairement un facteur de risque pour développer une spondylarthrite ankylosante chez les patients atteints de MICI.

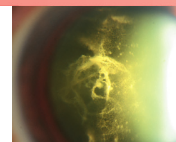


Tableau 27-II – Manifestations extra-intestinales fréquemment associées : comparaison entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (d'après Thompson et Shaffer, *Canadian Association of Gastroenterology*, 2008 [53]).

		Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Manifestations ostéoarticulaires	Arthrites périphériques, arthralgies	+	+++
	Spondylarthrite, sacro-iliite	+++	+
Manifestations cutanéomuqueuse	Érythème noueux	+	+++
	Pyoderma gangrenosum	+++	+
	Aphtose buccale	–	+++
Manifestations oculaires	Uvéite	+	+++
	Épisclérite	++	+++
Manifestations hépatobiliaires	Sclérose biliaire primitive	+++	+

Tableau 27-III – Fréquence des manifestations extra-intestinales des MICI dans les principales séries.

Référence	Pays	Nombre de patients	Âge moyen	Sex-ratio M/F	Manifestations extra-intestinales	Atteinte oculaire	Atteinte cutanée	Atteinte articulaire
Greenstein, 1976 [30]	États-Unis	700			36 %	4 %	15 %	23 %
		RCH : 202						
		MC : 498						
Kochhar, 1992 [34]	Inde	150						
		RCH : 150			34,70 %	8 %	2,70 %	34,70 %
Veloso, 1996 [31]	Portugal	792						
		RCH : 343			25,80 %			
		MC : 449						
Bernstein, 2001 [12]	Canada	8 072			6,20 %			
		RCH : 3 879			7 %	0,9 (M)-3,2 (F) %	1 %	0,8 (F)-1,5 (M) %
		MC : 4 193			5,50 %	1,3 (M)-2,2 (F) %	1,20 %	0,7 (F)-2,7 (M) %
Lakatos, 2003 [26]	Hongrie	873						
		RCH : 619	38 ans	1	15 %	3 %	3,80 %	10,2
		MC : 254	32,5 ans	0,99	36,60 %	3 %	10,20 %	22,40 %
Aghazadeh, 2005 [32]	Iran	448			32,40 %			
		RCH : 401	31,9 ans	0,8		3 %	0,70 %	5 %
		MC : 47	30,5 ans	1,3		8 %	2,10 %	8 %
Mendoza, 2005 [33]	Espagne	566						
		RCH : 271			51,50 %	2,58 %	12,90 %	31,70 %
		MC : 295			42,20 %	2 %	17,90 %	31,50 %
Jiang, 2006 [28]	Chine	452						
		RCH : 389	42 ans	1,53	5,70 %	1,30 %	1,50 %	2,30 %
		MC : 63	32,6 ans	2,32	19 %	1,60 %	3,20 %	7,90 %
Ylmaz, 2007 [27]	Turquie	116	40,6 ans		24,12 %			
		RCH : 96				22,92 %		
		MC : 20				60 %		
Lanna, 2008 [29]	Brésil	130				6,20 %		
		RCH : 59						23,70 %
		MC : 71						38 %

MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

L'incidence des affections démyélinisantes apparaît plus fréquente dans la population des MICI comparée à la population générale [17, 18]. L'utilisation des anti-TNFα est contre-indiquée en cas d'affection démyélinisante [19]. Des cas de leucoencéphalite progressive ont été décrits lors de l'utilisation du natalizumab (molécule anti-adhérence) au cours de la maladie de Crohn [20].

MANIFESTATIONS THROMBOEMBOLIQUES

Comparés à la population générale, les patients atteints de MICI ont un risque trois fois plus élevé de présenter un accident thromboembolique, et ce à un âge plus précoce. Ceci concernerait de 1 % à 6 % des patients atteints aussi bien de rectocolite hémorragique que de maladie de Crohn [21]. Ces accidents seraient plus fréquents au cours de la phase active de la maladie, bien que 30 % à 40 % surviendraient au cours de périodes de rémission. Ils sont essentiellement de nature veineuse, les thromboses artérielles étant rares. Le sexe et le type de MICI n'ont pas d'influence.

L'hyperhomocysteinémie, plus fréquente au cours des MICI, en dépendance directe avec un déficit en folates et en vitamine B12, pourrait être impliquée. Des thromboses — parfois bilatérales — des veines centrales de la rétine ont été décrites [22].

Manifestations oculaires des MICI

Les principales manifestations oculaires décrites au cours des MICI sont les uvéites antérieures, les sclérites et les épisclérites (fig. 27-2). L'âge moyen de survenue se situe dans la décennie des trente à quarante ans, sans différence significative entre les hommes et les femmes. Leur fréquence varie grandement d'une série à l'autre (6,3 % dans la série de Hopkins contre 30 % à 60 % chez Félékis ou Ylmas) et est peut-être sous-estimée si l'on tient compte des formes asymptomatiques, évaluées dans de récentes études prospectives [23, 24]. Chacune d'entre elles peut précéder, parfois de quelques mois, l'apparition des symptômes intestinaux.

Il n'a pas été retrouvé de particularités cliniques spécifiques aux MICI de ces différentes manifestations oculaires, ni dans leur mode de présentation ni dans leur degré de gravité. Cependant, le risque de développer une inflammation oculaire au cours de la maladie de Crohn semble lié au site de l'atteinte digestive et à la présence de manifestations articulaires [25] : les patients avec atteinte iléocolique granulomateuse développent davantage de manifestations oculaires que ceux présentant une atteinte digestive plus limitée (respectivement 23,9 % et 2,8 %). De plus, une atteinte articulaire périphérique à type d'oligo- ou de polyarthrite est plus fréquemment observée chez les patients qui présentent des épisodes d'inflammation oculaire comparativement aux patients n'en présentant pas (respectivement 78,9 % et 38,7 %).

Sclérites et épisclérites

Les MICI seraient à l'origine d'environ 5 % des sclérites [35] (soit trois fois moins que les polyarthrites rhumatoïdes) et 8 % des épisclérites (contre 10 % pour les polyarthrites rhumatoïdes). La bilatéralisation des lésions concernerait 10 % à 20 % des patients. Les épisclérites semblent le plus étroitement liées à l'évolution de l'inflammation intestinale.

L'épisclérite simple, définie comme une inflammation sectorielle superficielle associant œdème et vasodilatation de l'épisclère, de même que l'épisclérite nodulaire évoluent dans la majorité des cas de manière bénigne, ne nécessitant qu'un traitement anti-inflammatoire local.

La sclérite antérieure diffuse est le mode de présentation le plus fréquent, suivi de la forme nodulaire antérieure puis des formes nécrosantes et enfin — plus rares et plus redoutables — des formes postérieures (fig. 27-3). Environ 50 % des patients atteints d'une sclérite antérieure et 90 % de ceux atteints d'une sclérite postérieure ou nécrosante présenteront des complications de type kératite interstitielle, ulcère marginal de cornée, uvéite antérieure ou postérieure, hypertonie oculaire, œdème maculaire, décollement de rétine exsudatif, voire névrite optique selon la localisation inflammatoire initiale. Contrairement aux épisclérites, le traitement local n'est pratiquement jamais suffisant. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques semblent les plus efficaces en cas d'atteinte antérieure nodulaire, tandis que les corticoïdes oraux seront utilisés pour tous les autres types de sclérite en première intention. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens *per os* est contre-indiquée dès lors que le diagnostic de MICI est connu. Le recours aux immunosuppresseurs s'avère indispensable dans la majorité des formes nécrosantes [36]. Les anti-TNFα ont montré leur efficacité dans le traitement des sclérites nécrosantes et des ulcères marginaux du limbe.

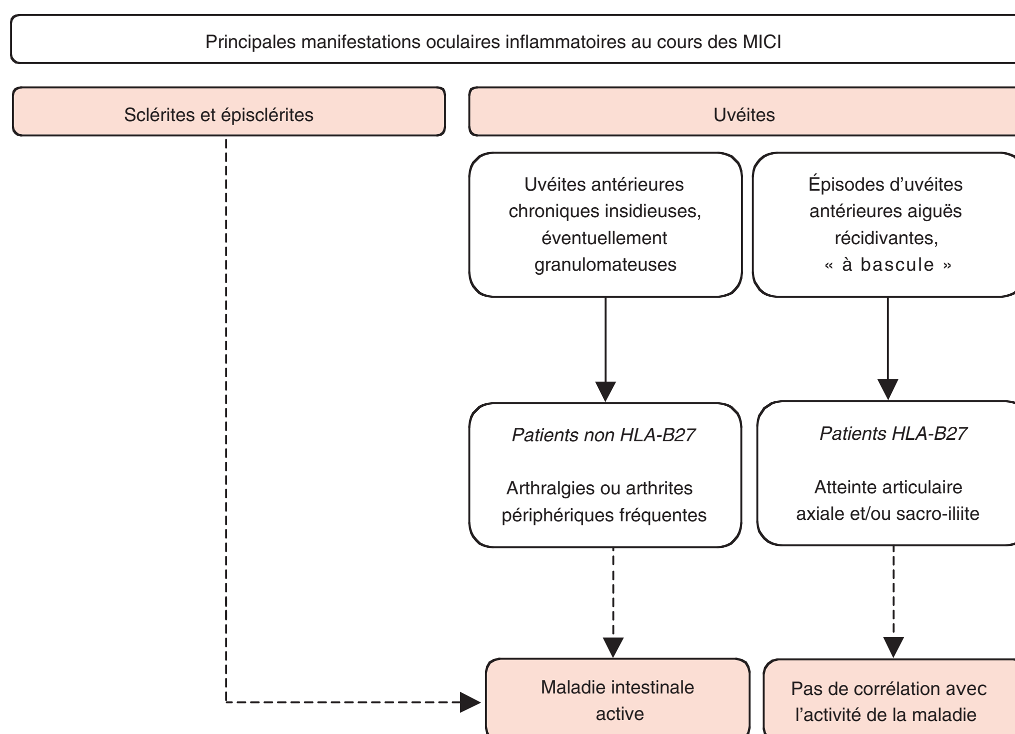


Fig. 27-2 ***Corrélations entre les principales manifestations oculaires des MICI et l'activité de la maladie.***



Fig. 27-3 ***Sclérite diffuse au cours d'une maladie de Crohn.***

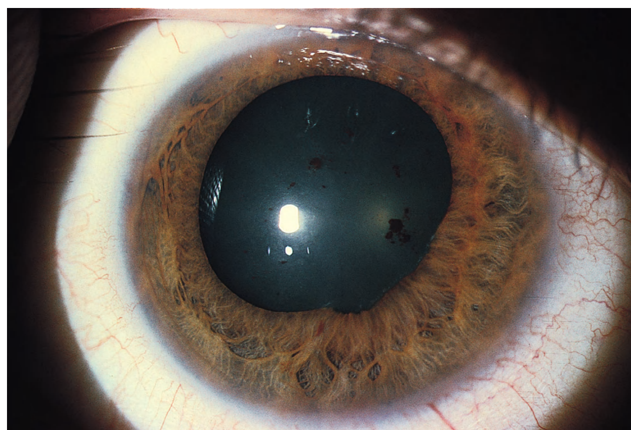


Fig. 27-4 ***Séquelles d'une uvéite antérieure aiguë non granulomateuse compliquant une maladie de Crohn.***

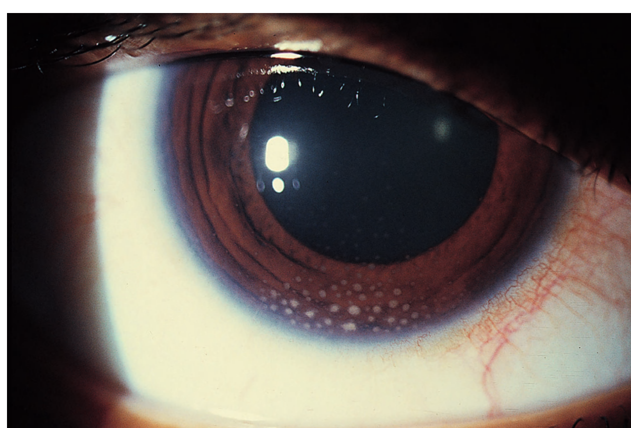


Fig. 27-5 ***Uvéite antérieure granulomateuse au cours d'une maladie de Crohn.***

UVÉITES

Leur fréquence est évaluée entre 0,5 % et 4 % des manifestations extra-intestinales. Il s'agit principalement d'uvéites antérieures. Lorsqu'il existe un terrain HLA-B27 avec une atteinte axiale rhumatismale associée, cette proportion atteint 50 %. Il peut être parfois difficile de distinguer les MICI des autres spondylarthropathies, comme la spondylarthrite ankylosante et les arthrites réactionnelles, ces maladies pouvant toutes être à l'origine d'une sacro-iliite, d'arthrites périphériques et d'une diarrhée associées à des manifestations d'uvéite (cf. chapitre 26). De plus, selon les séries, les critères diagnostiques de spondylarthrite ankylosante sont présents chez 3 % à 25 % des patients atteints de MICI, les deux maladies pouvant donc être présentes chez un même patient [28]. Des études cliniques ont ainsi été menées dans le but de savoir si les caractéristiques des uvéites antérieures survenant au cours des MICI et celles survenant au cours des autres spondylarthropathies étaient ou non différentes et présentaient donc un intérêt discriminant [14, 29].

Un type particulier d'uvéites évolue parallèlement aux poussées inflammatoires intestinales, accompagnant parfois une sclérite ou une épisclérite. Ces uvéites concernent plus souvent les femmes, avec un début volontiers bilatéral et insidieux et une évolution plus chronique.

D'autres uvéites évoluent pour leur propre compte, souvent associées à un rhumatisme axial ou au phénotype HLA-B27. Ces uvéites antérieures associées aux MICI, lorsqu'elles surviennent sur un terrain HLA-B27, semblent évoluer indépendamment des poussées inflammatoires digestives et ne se différencient en rien des uvéites décrites aux cours des spondylarthropathies. Ces dernières surviennent plus fréquemment chez les hommes, avec un début brutal, et sont le plus souvent unilatérales ou « à bascule ».

Les manifestations cliniques communes sont celles d'une uvéite antérieure non granulomateuse avec des précipités rétrodescemétiques plus ou moins denses, un tyndall cellulaire associé à un *flare*, qui se compliquera éventuellement de synéchies iridocristalliniennes, d'hypertonie oculaire et, plus tardivement, de cataracte (fig. 27-4). La présence de cellules inflammatoires dans le vitré antérieur n'est pas rare dans les deux cas, de même qu'une discrète papillite.

Des cas d'uvéites antérieures granulomateuses récidivantes ont également été rapportés mais sont plus rares que les uvéites non granulomateuses (fig. 27-5) [25].

Les véritables manifestations d'uvéite postérieure, à type de vascularites rétiniennes ou de choroïdite multifocale, sont très rares, contrairement aux inflammations postérieures de contiguïté secondaires à une inflammation chronique du segment antérieur. Dans ce contexte, une hyalite chronique de contiguïté peut se compliquer d'œdème maculaire. Des choriorétinites multifocales [37, 38], comparables à celles qu'on peut rencontrer au cours de la sarcoïdose, ont été décrites, avec une évolution favorable sous corticothérapie orale. De même, quelques cas de choroïdites serpigineuses ont été rapportés [39]. Des vascularites artérielles et veineuses évoluant *a minima* ou, au contraire, de manière très bruyante avec thrombose ischémique peuvent survenir, sans être nécessairement concomitantes d'une poussée intestinale [40, 41]. De nombreux cas d'œdèmes papillaires ont été rapportés, sans précision étiologique. Plusieurs hypothèses ont été émises sur la base de cas plus documentés : il pourrait s'agir de neuropathies optiques antérieures ischémiques en rapport avec une vascularite ou de thromboses ciliaires liées à des anomalies de la coagulation. Des complications par contiguïté de sclérites postérieures peuvent également être évoquées.

L'association des maladies inflammatoires de l'intestin aux maladies démyélinisantes du système nerveux, d'abord repérée ponctuellement, a été confirmée lors d'études rétrospectives [24, 42], mais elle demeure rare. Les principales manifestations oculaires des scléroses en plaques associées aux MICI sont les névrites optiques [43]. Néanmoins, les uvéites associées aux scléroses en plaques sont très polymorphes. Elles peuvent être le mode d'entrée dans la maladie et rester longtemps isolées avant qu'on puisse poser un

diagnostic de certitude. Il est possible que certaines uvéites atypiques rapportées au cours des MICI soient en relation avec une sclérose en plaques. Des cas de sclérose en plaques ont été rapportés lors de l'utilisation des anti-TNFα, notamment dans la maladie de Crohn [44]. Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'atteinte démyélinisante préexistante et leur utilisation doit être suspendue s'il apparaît des symptômes neurologiques au cours du traitement.

AUTRES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Quelques manifestations exceptionnelles ont été rapportées (tableau 27-IV), qu'on peut rattacher aux MICI en raison de leur évolution parallèle aux poussées digestives, comme des kératoconjonctivites granulomateuses ou des ulcères de Mooren [45]. Plusieurs cas de choroïdite séreuse centrale ont été également rapportés, ainsi qu'un cas d'œdème maculaire cystoïde bilatéral isolé chez un patient phaque [46, 47].

En revanche, les blépharites, fréquemment mentionnées, sont rencontrées de manière analogue parmi les patients atteints de MICI et dans la population générale.

Tableau 27-IV – Manifestations oculaires au cours des MICI.

Fréquentes	Sclérites
	Épisclérites
	Conjonctivites*
Peu fréquentes	Uvéites antérieures
Rares	Kératites et kératoconjonctivites*
	Choriorétinites
	Pars planite
	Ulcère marginal de cornée (Mooren) et vasculite nécrosante du limbe
	Scléromalacie perforante
	Occlusion de la veine ou de l'artère centrale de la rétine
	Choriorétinopathie séreuse centrale
	Œdème maculaire cystoïde
	Névrite optique
	Papillite
	Vasculites rétiniennes

* Bien qu'occasionnellement rapportées, leur lien direct avec les MICI est rarement étayé.

Traitement

La plupart des uvéites survenant au cours des MICI ne relèvent que d'un traitement corticoïde local. Le recours à un traitement systémique dépend de la maladie intestinale elle-même ; son choix sera fait par le gastro-entérologue et l'interniste. Ce traitement de fond aura une répercussion sur la fréquence et l'intensité des poussées d'uvéite lorsque celles-ci évoluent parallèlement aux poussées inflammatoires intestinales. Il en est de même pour les uvéites survenant sur un terrain HLA-B27.

Toutefois, les uvéites bilatérales dépendantes ou résistantes aux thérapeutiques locales doivent être prises en compte dans le choix d'un traitement d'attaque systémique après discussion pluridisciplinaire. Les uvéites accompagnant ou compliquant les sclérites nécessiteront dans la majorité des cas un traitement systémique, en choisissant selon la forme clinique entre les corticoïdes et les immunosuppresseurs. L'utilisation récente des anti-TNF, avec ses résultats spectaculaires, ne doit pas faire oublier leurs risques (cf. chapitre 58).

Il n'existe pas de traitement curatif des MICI. Seuls des traitements suspensifs sont utilisables pour juguler les poussées et tenter de ralentir le rythme des rechutes. Ils sont choisis en fonction de la gravité des lésions, de leur localisation et de l'évolutivité de la maladie [48]. Ils visent à préserver la meilleure qualité de vie possible au patient.

DÉRIVÉS SALICYLÉS

La molécule active est l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), qui agit de manière topique sur la muqueuse intestinale. Il en existe différents conditionnements à prise orale qui permettent une libération ciblée au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Les formes rectales bénéficieront plutôt d'une forme topique. Le 5-ASA et ses dérivés peuvent être utilisés lors des poussées d'intensité modérée de rectocolite hémorragique et dans les formes coliques et iléocoliques de la maladie de Crohn. Il peut être donné comme traitement d'entretien de ces deux maladies.

CORTICOÏDES

Contrairement au 5-ASA, les glucocorticoïdes ont une action systémique. Ils constituent le traitement de choix des poussées inflammatoires digestives en raison de leur rapidité d'action, quelle que soit la topographie lésionnelle. De plus, ils auront un effet sur les manifestations extra-intestinales associées. Une corticodépendance s'installe chez près de 20 % des patients lors de la décroissance du traitement. Sur une maladie cliniquement inactive, la prescription d'une corticothérapie à faible dose dans le but d'allonger la période de rémission n'a aucune efficacité. Afin d'augmenter les effets locaux de la corticothérapie tout en minorant ses effets systémiques, une nouvelle molécule, le budésonide, a été développée. Ses principales caractéristiques sont une forte affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes et une inactivation rapide au niveau du foie. Sa biodisponibilité systémique n'est que de 10 %. Son efficacité sur les poussées mineures et moyennes de la maladie de Crohn est supérieure à celle du 5-ASA ; toutefois, son utilisation ne modifie pas le taux de rechute. Enfin, l'utilisation des corticoïdes sous forme de lavement ou de mousse trouve son indication dans les formes distales de rectocolite hémorragique, avec très peu d'absorption par la muqueuse rectale.

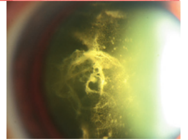
IMMUNOSUPPRESSEURS

AZATHIOPRINE (*IMUREL*)

Il s'agit de l'immunosuppresseur de référence pour la maladie de Crohn et son efficacité est clairement établie comme traitement d'entretien [49, 50]. Il doit être prescrit précocement, associé à un glucocorticoïde qui sera arrêté progressivement, en minimisant ainsi les risques de corticodépendance. Son efficacité, présumée tardive (trois à six mois de traitement), pourrait être plus précoce si l'on en juge par les taux d'équilibration obtenus dès la deuxième ou troisième semaine de traitement. Toutefois, les résultats doivent être évalués sur une période d'un an. Des effets secondaires graves (notamment des pancréatites) touchent 15 % des patients, les contraignant à l'arrêt du traitement.

MÉTHOTREXATE

Analogue de l'acide folique, c'est l'immunosuppresseur proposé en alternative pour le traitement d'entretien des formes corticodépendantes de MICI [49, 50]. Il est habituellement prescrit par voie



intramusculaire ou sous-cutanée au moins en début de traitement pour des raisons pharmacocinétiques. La voie orale est parfois utilisée en relais. Le délai d'action est de quatre à six semaines.

ANTI-TNFα

Les anti-TNFα sont proposés dans les poussées inflammatoires de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique en raison de leur effet extrêmement rapide, inférieur à deux semaines. C'est le seul médicament à avoir montré une efficacité sur la cicatrisation des lésions endoscopiques au cours de la maladie de Crohn. Ils occupent désormais également une place de choix dans le traitement des MICI [51]. Toutefois, ces résultats parfois spectaculaires doivent être pondérés par les effets secondaires. L'étanercept, protéine recombinante du récepteur du TNFα, n'a pas montré d'efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn comparé aux anticorps chimériques ou humanisés dirigés contre le TNFα ; en revanche, plusieurs cas d'uvéites paradoxales ainsi que des cas de sclérites ont été décrits lors de son utilisation [52]. Une AMM a été accordée à l'infliximab et l'adalimumab.

Les perspectives thérapeutiques sont nombreuses, visant à pallier les défaillances des défenses innées en agissant, par exemple, sur la croissance et l'activation des macrophages ou bien en déviant la réponse Th1 à l'aide d'anticorps anti-IL-12/IL-23.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le recours à la chirurgie est plus précoce au cours de la rectocolite hémorragique qu'au cours de la maladie de Crohn, compte tenu des récidives postopératoires fréquentes observées avec cette dernière et, surtout, parce qu'une coloproctectomie totale suivie d'une anastomose iléo-anale peut permettre de guérir le patient. Il s'agit d'une indication de recours dans des circonstances aiguës ou lors d'atteinte chronique en cas d'échec du traitement médical. La colectomie a un effet favorable sur l'évolution des manifestations extra-intestinales.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Le traitement des uvéites antérieures au cours des MICI est d'abord un traitement corticoïde local par collyres et injections latérobulbaires associés à des mydriatiques.

Certaines de ces uvéites se verront améliorées par la sédation de l'inflammation intestinale, que ce soit par un traitement anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou, plus radicalement, par une colectomie.

Le recours aux anti-TNFα ne se conçoit que par rapport à la pathologie intestinale et/ou éventuellement articulaire mais exceptionnellement dans les formes d'uvéites, de sclérite ou de vasculite nécrosante du limbe rebelles aux corticoïdes. Leur prescription n'est pas du ressort direct de l'ophtalmologiste.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Piront P, Belaiche J, Louis E. Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. *Acta Endoscopica* 2003, *33* : 199-202.
[2] Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW *et al*. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada : A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006, *101* : 1559-1568.
[3] Nguyen G, Torres EA, Reguiero M. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non Hispanic whites: characterisation of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006, *101* : 1012-1023.
[4] Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H *et al*. Association of NOD2 leucin-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001, *411* : 599-603.
[5] Orchard TB, Chua CN, Ahmad T *et al*. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002, *103* : 714-718.
[6] Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004, *3* : 394-400.
[7] Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, *12* : 855-862.
[8] Pastor Rojo O, Lopez San Roman A, Albeniz Arbizu E *et al*. Serum polysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007, *13* : 262-277.
[9] Geng X, Biancone L, Dai HH. Tropomyosine isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998, *114* : 912-922.
[10] Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF *et al*. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2006, *7* : 192-201.
[11] Reese GE, Constantinides VA, Simillis C *et al*. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006, *101* : 2410-2422.
[12] Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P *et al*. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based-study. *Am J Gastroenterol* 2001, *96* : 1116-1122.
[13] Bouhnik Y. Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *La Revue de Médecine Interne* 2006, *27* : S51-S53.
[14] Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondylarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 61-64.
[15] Orchard TR, Wordworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease; their articular distribution and natural history. *Gut* 1998, *42* : 387-391.
[16] Mc Eniff N, Eustace S, McCarthy C *et al*. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assesment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995, *19* : 258-262.
[17] Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005, *129* : 819-826.
[18] Bernstein N, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population based-study. *Gastroenterology* 2005, *129* : 827-836.
[19] Thomas CW, Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004, *10* : 28-31.
[20] Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R *et al*. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005, *353* : 362-368.
[21] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS *et al*. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001, *85* : 430-434.
[22] Larsson J, Hansson-Lundblad C. Central retinal vein occlusion in two patients with inflammatory bowel disease. *Retina* 2000, *20* : 681-682.
[23] Hopkins DJ, Horan E, Burton IL *et al*. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974, *58* : 732-737.
[24] Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M *et al.* Spectrum and frequency of ophtalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease : a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009, *15* : 29-34.
[25] Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991, *98* : 480-484.
[26] Lakatos L, Pandur T, David G *et al.* Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel sisease in a province of western Hungary with disease phenotype: result of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003, *9* : 2300-2307.

[27] Ylmaz S, Aydemir E, Maden A *et al.* The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007, *22* : 1027-1030.

[28] Jiang L, Xia B, Li J *et al.* Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006, *12* : 212-217.

[29] Lanna CC, Ferrari M de L, Rocha SL *et al.* A cross-study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis : analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008, *27* : 503-509.

[30] Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976, *55* : 401-412.

[31] Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996, *23* : 29-34.

[32] Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A *et al.* Inflammatory bowel disease in Iran; a rewiew of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005, *20* : 1691-1695.

[33] Mendoza JL, Lana R, Taxonera C *et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease : differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005, *125* : 297-300.

[34] Kochhar R, Meta SK, Nagi B *et al.* Extraintestinal manifestations of idiopathic ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 1991, *10* : 88-89.

[35] Jabs DA, Mudun A, Dunn JP *et al.* Epicleritis and scleritis: clinical features and treatment result. *Ophthalmol* 2000, *130* : 469-476.

[36] Soukasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994, *118* : 601-611.

[37] Vianna RN, Ozdal PC, Deschênes J. Multifocal choroiditis; an unusual finding in Crohn's disease. *Eur J Ophthalmol* 2004, *14* : 345-349.

[38] Tappeiner C, Dohrmann J, Spital G *et al.* Multifocal posterior uveitis in Crohn's disease. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, *245* : 457-459.

[39] Ugarte M, Wearne IMJ. Serpiginous choroidopathy: an unusual association with Crohn's disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2002, *30* : 437-439.

[40] Duker JS, Brown GC, Brooks L. Retinal vasculatis in Crohn's disease. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 664-668.

[41] Ruby AJ, Jampol LM. Crohn's disease and retinal vascular disease. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 349-353.

[42] Kimura K, Hunter SF, Thollander MS *et al.* Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple slerosis. *Mayo Clin Proc* 2000, *75* : 802-806.

[43] Sedwick LA, Klingele TG, Burde RM *et al.* Optic neuritis in inflammatory bowel disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1984, *4* : 3-6.

[44] Thomas CW, Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004, *10* : 28-31.

[45] Mintz R, Feller ER, Bahr RL *et al.* Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004, *10* : 135-139.

[46] Kaneko E, Nawano M, Honda N *et al.* Ulcerative colitis complicated by idiopathic central serous chorioretinopathy with bullus retinal detachment. *Dig Dis Sci* 1985, *30* : 896-900.

[47] Mason JO III. Bilateral phakic cystoid macular oedema. *South Med J* 2002, *95* (2).

[48] Caprilli R, Gassuli MA, Escher JC *et al.* for the European Crohn's and colitis organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006, *55* : 36-58.

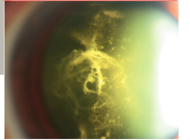
[49] Ardizonne S, Bollani S, Manzionna G *et al.* Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn disease: a randomized, investigator-blind study. *Dig liver Dis* 2003, *35* : 619-627.

[50] Sandborn WJ. A review of modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptapurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996, *91* : 423-433.

[51] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adaludimab) in Crohn's disease: The CLASSIC-1 trial. *Gastroenterology* 2006, *130* : 323-333.

[52] Taban M, Dupps WJ, Mandell B *et al.* Etanercept (Embrel)-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol inflamm* 2006, *14* : 145-150.

[53] Thomson ABR, Shaffer EA (eds*). First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management*. Canadian Association of Gastroenterology. 5th edition, 2008.



Chapitre 28

Sarcoïdose

M. Streho, T. Grenet, S. Abad

La sarcoïdose, ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue caractérisée par la formation de granulomes immunitaires au niveau des organes atteints. Elle a été initialement décrite en 1860 par Hutchinson [1]. Les lésions cutanées ont été décrites par Besnier en 1889 sous le nom de « lupus pernio » et par Boeck en 1899 sous celui de « sarcoïde cutanée ». La nature multisystémique de la maladie a été reconnue par Schaumann en 1914. Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par un granulome épithélioïde gigantocellulaire sans nécrose caséeuse.

Le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et anatomopathologiques quand une biopsie est effectuée. Les organes le plus fréquemment touchés sont le système lymphatique médiastinal, les poumons, la peau et les yeux. Une atteinte ophtalmique est présente dans 20 % à 50 % des cas. Toutes les tuniques du globe et des annexes peuvent être touchées.

Épidémiologie

La prévalence de la sarcoïdose est très variable. Elle varie de 0,04 à 64 cas pour 100 000 habitants (tableau 28-I) [2, 3]. La maladie apparaît plus fréquente dans certains pays et parmi certains groupes ethniques : Noirs, Hispaniques des États-Unis, Antillais, Irlandais et Scandinaves [3]. La maladie peut survenir à tout âge, mais débute généralement chez les adultes jeunes de moins de cinquante ans, le plus fréquemment entre vingt et vingt-neuf ans. De façon remarquable, l'incidence est extrêmement faible avant l'âge de quinze ans (un cas pour 100 000) et les cas sont exceptionnels avant l'âge de quatre ans (0,06 cas pour 100 000). Chez les femmes scandinaves, hormis le pic d'incidence classique entre vingt-cinq ans et vingt-neuf ans, il existe un second pic entre soixante-cinq ans et soixante-neuf ans [4]. Enfin, il existe une prédominance féminine à travers le monde, avec une incidence moyenne de 19 cas pour 100 000 habitants pour les femmes et de 16,5 cas pour 100 000 habitants pour les hommes [5].

Tableau 28-I – Prévalence de la sarcoïdose en fonction des pays [7].

	Prévalence de la maladie (pour 100 000 habitants)
Finlande	100
Suède	50
Danemark	50
États-Unis (Noirs)	50
France	20
Amérique latine	10
Asie	10
Europe de l'Est	10

Histopathologie

La lésion caractéristique de la sarcoïdose est un granulome épithélioïde sans nécrose caséeuse. La réaction granulomateuse débute par une accumulation de lymphocytes T et de macrophages au niveau des sites d'inflammation active. Les macrophages en s'activant vont prendre l'aspect de cellules épithéliales, parfois fusionner en cellules géantes, et former, associés aux lymphocytes $CD4^+$, la partie centrale d'un follicule dont le pourtour sera délimité par une couronne de lymphocytes (majoritairement $CD8^+$) et de fibroblastes. Au cours de l'évolution, cette couronne lymphocytaire s'enrichira parfois de fibres de collagène au point de remplacer les cellules du granulome par une cicatrice fibreuse [6].

Physiopathologie

La sarcoïdose est considérée comme la conséquence d'une réponse immunologique chronique conduisant à la formation de granulomes, possiblement déclenchée par des facteurs environnementaux chez des sujets ayant une susceptibilité génétique (tableau 28-II).

Génétique

La concordance plus importante entre jumeaux monozygotes que dizygotes a suggéré le rôle de facteurs génétiques dans la sarcoïdose, tout comme les différences de fréquence et d'expression clinique de la maladie entre différents groupes ethniques [8]. Ainsi, les cas de sarcoïdose familiale semblent plus importants chez les patients noirs (19 % contre 5 % chez les patients d'autre origine). Plusieurs études ont montré une association entre la maladie et les produits d'un gène spécifique, initialement entre la présentation « aiguë » de la sarcoïdose et la molécule du HLA de classe I HLA-B8 et, par la suite, entre le pronostic favorable et les molécules HLA de classe II HLA-DQB1*0201 et HLA-DRB1*0301 [9, 10]. Pour les gènes candidats non-HLA, il a été montré récemment une association avec le gène de la butyrophiline-*like* 2, molécule dont le

Tableau 28-II – Mécanismes physiopathologiques de la sarcoïdose.

Composante génétique	HLA de classe I : B8 (Löfgren) HLA de classe II : DRB1*0301/DQB1*0201 (bon pronostic) Gène *BTNL2* (butyrophiline-*like* 2) Loci de susceptibilité : régions 3p et 5q11.2 (Noirs américains), régions 6p et 6q (populations germaniques)
Facteurs environnementaux	Exposition à l'humidité et HLA-DQB1 (+++) Particules inorganiques : produits de combustion, insecticides Particules organiques : pollens Agents infectieux : *Propionibacterium acnes* ou *P. granulosum*, *Mycobacterium tuberculosis* (protéines HSP70, KatG, antigène 85A ou *mycolyltransferases complex*)
Immuno-histologie	Caractéristiques anatomopathologiques : granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse avec lymphocytes périphériques ; possible fibrose collagène responsable de lésions tissulaires
	Réaction cellulaire initiée et maintenue sur le site inflammatoire : – Présentation de l'antigène (exo- ou autoantigène ?) au lymphocyte T : restriction oligoclonal du TCR $\alpha\beta$ (+++) – Lymphocytes CD4 *helper* de type 1 (Th1) : ↑ IL-2, IFNγ (+++) – Macrophages activés : ↑TNFα, IL-12, IL-15, IL-18, MCP-1, MIP [Boucle d'amplification entre macrophages et lymphocytes Th]
	Autres intervenants : – Lymphocytes CD4, CD25^{bright}FoxP3 inhibant la production d'IL-2 (contribuant peut-être à l'anergie périphérique) mais pas celle du TNFα impliqué dans la formation des granulomes – Lymphocytes NK (*Natural Killer*) présents dans les adénopathies (rôle inconnu)
	Entrée en fibrose par possible déséquilibre de la balance cytokinique Th1/Th2 : – lymphocytes CD4 *helper* de type 2 (Th2) : IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 (+++) – ↑ CCL18, fibronectine par les macrophages alvéolaires – ↑ collagène par les fibroblastes pulmonaires [Boucle d'amplification entre production de collagène et production de CCL18]

lien de parenté avec la molécule de costimulation B7 suggère qu'elle interviendrait dans la régulation lymphocytaire [11]. D'autres gènes de susceptibilité ont été localisés dans certaines régions du génome, principalement les chromosomes 3p et 5q11 ; mais, à ce jour, leur identification et leur fonction restent à établir [12].

AGENTS ENVIRONNEMENTAUX

Si l'implication de gènes paraît évidente dans la pathogenèse de la sarcoïdose, plusieurs arguments supportent l'hypothèse selon laquelle l'exposition à un ou plusieurs agents environnementaux pourrait la déclencher. En effet, la fréquence de la maladie connaît des variations saisonnières et géographiques. De plus, une réaction sarcoïdosique peut être induite localement chez les patients après injection intradermique d'un broyat de tissu sarcoïdosique, renforçant ainsi l'hypothèse du caractère transmissible de la maladie [13]. Enfin, l'exposition chronique à des particules inorganiques, telles que le béryllium, l'aluminium ou le zirconium, peut entraîner une réponse granulomateuse similaire à celle observée dans la sarcoïdose.

Les études épidémiologiques ont principalement incriminé des produits résultants de la combustion de matières organiques (comme le bois ou le foin chez les agriculteurs) ou inorganiques (chez les pompiers intervenant dans le cadre d'incendies). De plus, l'exposition à l'humidité ou aux pollens semble également favoriser la survenue de la sarcoïdose [2, 14].

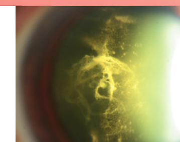
Des agents infectieux ont également été suspectés du fait de la présence de leur matériel génétique retrouvé par PCR au sein des granulomes sarcoïdosiques ou de la présence dans le sérum des patients d'anticorps dirigés contre des antigènes bactériens spécifiques (HSP70 et antigène 85A à activité mycolyltransférase de *Mycobacterium tuberculosis*). C'est le cas des mycobactéries ou des propionibactéries (*P. acnes* ou *P. granulosum*) [15-17]. Cependant, la preuve du lien entre la maladie et ces agents infectieux reste à fournir, car les résultats positifs sont le fait de techniques d'identification par PCR très sensibles, notamment pour *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, aucune étude n'a jamais mis en évidence les germes à l'examen direct ou à la culture des granulomes sarcoïdosiques.

IMMUNITÉ CELLULAIRE ET HUMORALE

La physiopathologie de la sarcoïdose repose principalement sur le lymphocyte T CD4$^+$ dont l'interaction avec la cellule présentatrice d'antigène est à l'origine de la formation du granulome et de son renouvellement [18]. L'analyse du répertoire lymphocytaire T $\alpha\beta$ observé au cours de la sarcoïdose suggère que l'agent pathogène déclenchant favorise l'accumulation progressive et l'activation de clones T spécifiques [19]. Ces lymphocytes T CD4$^+$ activés ont une différenciation pro-Th1, sécrétant essentiellement de l'IL-2 et de l'IFNγ. Ainsi, ils stimulent la production par les macrophages du facteur de croissance hématopoïétique GM-CSF (*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*), de MCP-1 (*Monocyte Chemotactic Protein 1*), de MIP-1 (*Macrophage Inflammatory Protein 1*), des interleukines IL-12, IL-15, IL-18 et, surtout, du TNFα (*Tumor Necrosis Factor* α), contribuant à amplifier la réponse inflammatoire locale [17]. Cela aboutit à une augmentation du rapport lymphocytaire CD4/CD8 au niveau du granulome et à une diminution du nombre de lymphocytes circulants. Par ailleurs, les lymphocytes CD4$^+$ activés entraînent l'augmentation de la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B, ce qui se traduit par une hypergammaglobulinémie polyclonale. La présence et la fonction des cellules T NK (*Natural Killer*) au sein du granulome sarcoïdosique restent à préciser.

La sarcoïdose est un modèle de paradoxe immunologique. En effet, alors que la réponse inflammatoire locale T est amplifiée, il existe également un phénomène d'anergie, comme en témoigne la suppression de la réponse à la tuberculine. L'expansion en périphérie de lymphocytes T régulateurs caractérisés par l'hyperexpression du CD25 contribuerait à cette anergie, en abolissant la production d'IL-2 et donc en inhibant la prolifération des lymphocytes T CD4$^+$ [20].

Dans la grande majorité des cas, les granulomes régressent sans laisser de séquelles fonctionnelles. Cependant, la fibrose pulmonaire peut survenir chez 20 % à 25 % des patients atteints de sarcoïdose. Les mécanismes physiopathologiques de la fibrose demeurent hypothétiques. Une première hypothèse est celle d'un déséquilibre de production au sein du poumon entre les métallo-



protéinases de la matrice MMP-8 et MMP-9 et leur inhibiteur, qui contribuerait alors à emballer le remodelage de la matrice extracellulaire [21, 22]. Une autre hypothèse est celle d'une réorientation du profil de sécrétion cytokinique des lymphocytes T CD4+, initialement Th1 (IL-2 et IFNγ), vers Th2 (IL-4, IL-10 et IL-13). Les macrophages activés dans un contexte de cytokines de type Th2 produiraient de forts niveaux de fibronectine et de CCL18, chimiokine connue pour stimuler la production de collagène par les fibroblastes pulmonaires. Ce dernier stimulerait la sécrétion par les macrophages de CCL18, créant alors un rétrocontrôle positif à l'origine de la fibrose pulmonaire [23].

LA SARCOÏDOSE

– La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue.
– La lésion caractéristique de la sarcoïdose est un granulome épithélioïde sans nécrose caséeuse.
– La présentation clinique de la sarcoïdose dépend de l'origine ethnique, de la durée d'évolution de la maladie, du site des lésions et de leur étendue.
– Presque tous les éléments du globe, des annexes et de l'orbite peuvent être touchés par l'atteinte granulomateuse.
– Typiquement, l'uvéite est chronique, granulomateuse, uni- ou bilatérale, synéchiante, parfois hypertonisante.
– L'atteinte thoracique, médiastino-pulmonaire est la plus fréquente des atteintes non ophtalmiques.
– Le diagnostic formel de sarcoïdose repose sur la mise en évidence, à la biopsie tissulaire, d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse dans un contexte clinique, biologique et radiologique évocateur.
– L'association hypertrophie des glandes lacrymales et parotidiennes, uvéite, paralysie faciale et fièvre réalisent le syndrome d'Heerfordt.
– L'association hypertrophie des glandes lacrymales et hypertrophie parotidienne constitue le syndrome de Mikulicz.
– Les principales atteintes menaçant le pronostic vital sont cardiaques ou neurologiques.
– Le traitement de référence de la sarcoïdose est la corticothérapie, qu'il s'agisse de sarcoïdose de forme systémique ou oculaire.
– Toutes les sarcoïdoses ne requièrent pas de traitement systémique.

Manifestations cliniques

La présentation clinique de la sarcoïdose dépend de l'origine ethnique, de la durée d'évolution de la maladie, du site des lésions, de leur étendue et de l'activité du processus granulomateux. Le mode de présentation classique inclut des symptômes non spécifiques d'ordre général et des symptômes liés aux organes concernés par la maladie [24]. Trente à cinquante pour cent des patients ne se plaignent de rien et le diagnostic est évoqué sur des anomalies de la radiographie de thorax de routine. Un tiers des patients ont des symptômes non spécifiques, tels que de la fièvre, une asthénie, une perte de poids. Ce type de présentation est plus volontiers observé dans la population noire, asiatique ou indienne. Sur le plan épidémiologique, la plupart des études retrouvent une plus grande fréquence des complications oculaires chez les patients noirs. Les séries françaises font de la même manière état d'une fréquence particulièrement élevée de manifestations oculaires chez les Antillais [25].

MANIFESTATIONS OCULAIRES

Suivant les différentes séries, les atteintes oculaires sont retrouvées dans 25 % à 50 % des cas (tableau 28-III) [26-34]. Elles sont la manifestation inaugurale dans 20 % des cas et peuvent précéder de plusieurs années les manifestations pulmonaires [28]. Presque tous les éléments du globe, des annexes et de l'orbite peuvent être touchés par l'atteinte granulomateuse (tableau 28-IV) [35]. Bien que l'atteinte du segment antérieur soit la plus fréquente, c'est l'atteinte du segment postérieur qui met le plus souvent en jeu le pronostic visuel [30, 36, 37]. La maladie est généralement bilatérale. Les atteintes de la conjonctive et de la glande lacrymale sont relativement fréquentes mais elles n'affectent pas de façon significative le pronostic fonctionnel visuel. À l'opposé, les complications oculaires telles que l'ischémie rétinienne avec néovascularisation et les atteintes isolées du nerf optique sont relativement rares mais ont un pronostic fonctionnel réservé. De toutes les manifestations oculaires observées au cours de la sarcoïdose, les plus fréquentes sont les uvéites (tableau 28-V). Tous les types d'uvéite peuvent se voir, d'une simple uvéite antérieure unilatérale à une panuvéite bilatérale sévère. Parmi les manifestations ophtalmiques, l'uvéite peut être préoccupante du fait de son évolution chronique et de son retentissement fonctionnel.

Tableau 28-III – Fréquence de l'atteinte oculaire dans la sarcoïdose.

Auteurs		Atteinte ophtalmique
Crick *et al.*, 1961 [26]	*n* = 185	50 %
James *et al.*, 1976 [27]	*n* = 3676	15 %
Obenauf *et al.*, 1978 [28]	*n* = 532	38 %
Jabs *et al.*, 1986 [29]	*n* = 183	26 %
Karma *et al.*, 1988 [30]	*n* = 281	28 %
Rothova *et al.*, 1989 [32]	*n* = 121	41 %
Badelon *et al.*, 1994 [31]	*n* = 54	35 %
Evans et al., 2007 [33]	*n* = 81	79 %
Khanna *et al.*, 2007 [34]	*n* = 48	29 %

Tableau 28-IV – Structures oculaires pouvant être touchées dans la sarcoïdose.

Structure	Caractéristique
Conjonctive	Nodules conjonctivaux, symblépharon ou entropion cicatriciel, syndrome sec
Épisclère	Épisclérite
Cornée	Kératopathie en bandelette
Uvée	Uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure, panuvéite
Cristallin	Cataracte
Rétine	Ischémie rétinienne avec néovascularisation, vascularite, œdème maculaire
Choroïde	Granulomes choroïdiens, néovascularisation
Nerf optique	Œdème papillaire clinique, atrophie optique, granulome du nerf optique et néovascularisation prépapillaire
Glande lacrymale	Hypertrophie de la glande lacrymale ± ptosis
Paupières	Lésions nodulaires, ptosis
Orbite	Masses orbitaires

Tableau 28-V – Manifestations oculaires dans la sarcoïdose.

		Badelon 1994 [31]	Crick 1961 [26]	James 1976 [27]	Obenauf 1978 [28]	Jabs 1986 [29]	Karma 1988 [30]	Rothova 1989 [31]	Khanna 2007 [34]	Evans 2007 [33]
		n = 20	*n* = 93	*n* = 542	*n* = 202	*n* = 47	*n* = 79	*n* = 50	*n* = 14	*n* = 65
	Uvéites		66 %	80 %	58 %-73 %	74 %	28 %	58 %		41 %
Segment antérieur	Uvéite antérieure	50 %	59 %	66 %	53 %-68 %	70 %	22 %	28 %	36 %	
	Aiguë			26 %	15 %					17 %
	Chronique			40 %	53 %		22 %			
	Conjonctive		31 %	25 %	7 %	17 %	47 %	45 %	7 %	14 %
	Kératopathie en bandelette		5 %		5 %	6 %	14 %			
	Glaucome		5 %			23 %	9 %			
	Cataracte			7 %	8 %	17 %	8 %			
Système lacrymal	Kératoconjonctivite sèche	74 %	62 %	5 %		11 %	38 %			31 %
	Hypertrophie lacrymale	10 %	1 %		16 %	17 %	8 %		7 %	1 %
Segment postérieur	Uvéite postérieure	11 %	43 %	14 %	25 %	28 %	27 %	30 %		11 %
	Choriorétinite				11 %	4 %	3 %			
	Périphlébite				10 %	17 %	13 %			
	Inflammation vitréenne	21 %			3 %	15 %	27 %		79 %	
	Néovascularisation				2 %			4 %		
	Atteinte du nerf optique			7 %	7 %	2 %	1 %		7 %	

UVÉITE ANTÉRIEURE

Typiquement, l'uvéite est chronique, granulomateuse, uni- ou bilatérale, synéchiante, parfois hypertonisante. Les uvéites antérieures au cours de la sarcoïdose sont habituellement granulomateuses et se caractérisent par la présence de précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton », associés de façon inconstante à des nodules iriens caractéristiques, mais non pathognomoniques. Les précipités rétrodescemétiques peuvent être de grande taille, répartis le plus souvent dans la moitié inférieure de la cornée, dont le caractère blanc traduit l'évolutivité (fig. 28-1). Les nodules iriens correspondent à des précipités intra-iriens constitués d'un matériel inflammatoire. Lorsqu'ils siègent sur le rebord pupillaire, les nodules prennent le nom de nodules de Koeppe (fig. 28-2), les nodules de Busacca apparaissant, quant à eux, à la surface de l'iris (fig. 28-3). On peut également observer des nodules dans l'angle iridocornéen (fig. 28-4). Des nodules iriens faits d'un véritable matériel granulomateux sont plus rarement observés. Les uvéites antérieures tou-

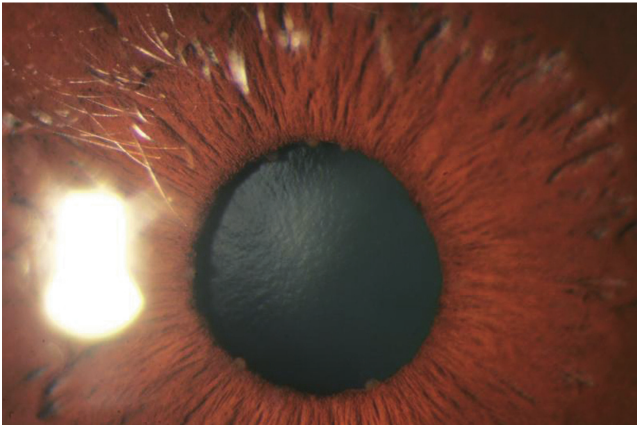


Fig. 28-2 ***Nodules iriens de Koeppe*** *(collerette irienne).*

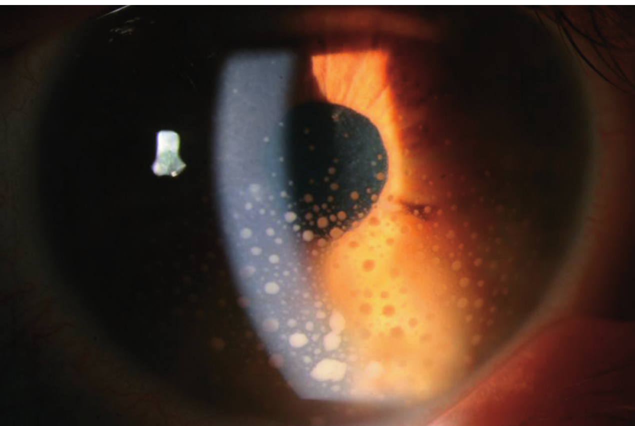


Fig. 28-1 ***Précipités rétrodescemétiques granulomateux en « graisse de moutons ».***

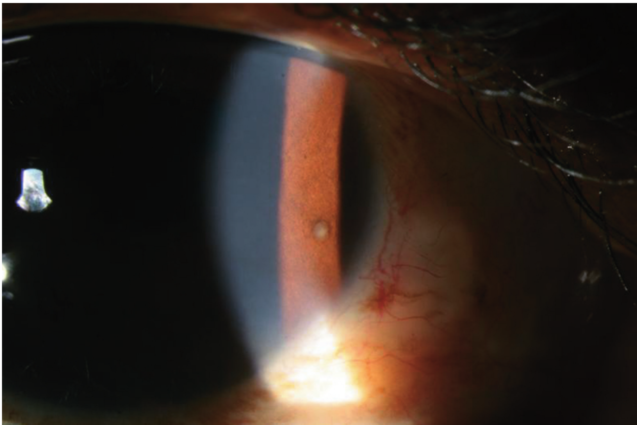
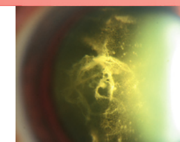


Fig. 28-3 ***Nodules iriens de Busacca*** *(stroma irien).*



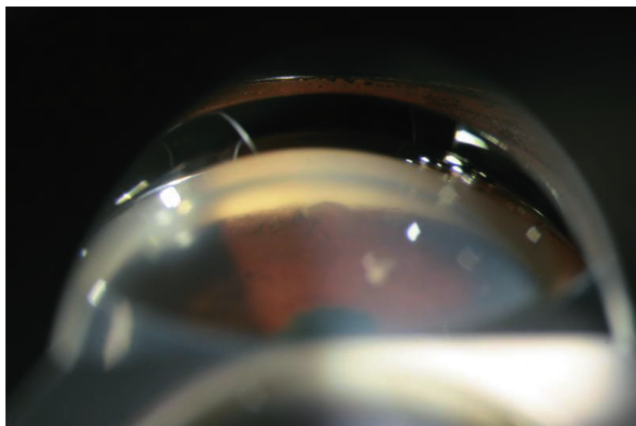


Fig. 28-4 ***Granulome dans l'angle iridocornéen visible uniquement en gonioscopie.***

chent jusqu'à deux tiers des patients ayant des manifestations oculaires et sont responsables de baisse d'acuité visuelle par le biais des complications qu'elles engendrent : essentiellement cataracte et glaucome secondaire.

UVÉITE INTERMÉDIAIRE

L'inflammation du vitré est une manifestation fréquente au cours de la sarcoïdose. Cette inflammation peut se présenter sous une forme aiguë et autolimitée, ayant l'aspect d'une réaction cellulaire fine, ou s'organiser sous forme d'amas vitréens en « œufs de fourmis » ou en « collier de perles » (fig. 28-5) [38]. Lorsque l'atteinte vitréenne est la manifestation ophtalmique prépondérante et qu'elle s'associe à une atteinte de la rétine périphérique, on parle d'uvéite intermédiaire. La hyalite survient dans 25 % à 60 % des cas des atteintes du segment postérieur [39]. Landers fut le premier à préciser l'aspect du vitré au cours de la sarcoïdose : il décrit des lésions vitréennes sphériques, sous formes de corps arrondis de couleur gris-blanc, variant en taille et pouvant atteindre un tiers du diamètre papillaire ; ces lésions en « œufs de fourmis » (*snowballs* dans la littérature anglo-saxonne) sont fréquemment associées les unes aux autres sous forme d'un aspect en « collier de perles » (*string of pearls*) [38]. Un certain nombre d'auteurs ont même considéré cet aspect en « collier de perles » comme spécifique de la sarcoïdose, il peut toutefois être retrouvé dans d'autres causes d'uvéites [40]. Ces amas sont le plus souvent localisés dans la partie inférieure du vitré, en avant de l'équateur. L'uvéite intermédiaire peut se manifester également par la présence d'exsudats au niveau de la pars plana, pouvant entraîner la classique image de « banquise » (*snowbanking*) associée à des périphlébites et accompagnée, dans les cas les plus sévères, d'œdème maculaire cystoïde et/ou d'œdème papillaire (fig. 28-6). Des membranes vitréorétiniennes plus étendues peuvent s'observer en cas d'inflammation vitréo-rétinienne sévère et être responsables de tractions rétiniennes, à l'origine de déchirures et de décollements de rétine rhegmatogènes. Les uvéites intermédiaires peuvent altérer la vision en affectant aussi bien le segment antérieur (cataracte, glaucome…) que le segment postérieur (œdème maculaire cystoïde, vascularites et leurs complications, hyalite…).

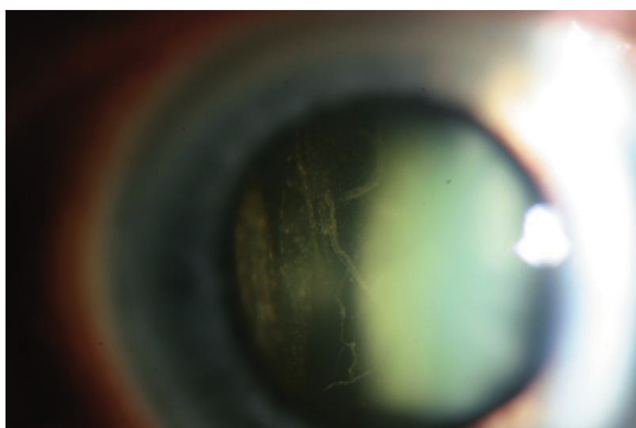


Fig. 28-5 ***Uvéite intermédiaire (hyalite) dans le cadre d'une sarcoïdose.***

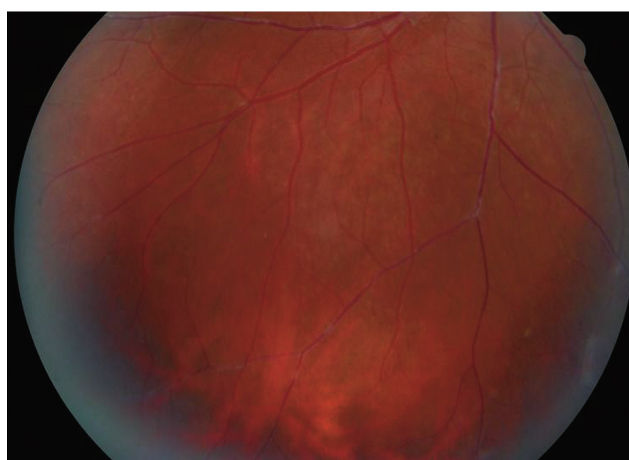


Fig. 28-6 ***Vascularites veineuses, ou périphlébites (engainements veineux blancs) dans le cadre d'une sarcoïdose.***

UVÉITE POSTÉRIEURE

L'atteinte du segment postérieur au cours de la sarcoïdose est plus rare que celle du segment antérieur et ne survient que dans 14 % à 43 % des formes oculaires [41, 42]. Dans certains cas, l'atteinte rétinienne peut être la seule manifestation oculaire de la sarcoïdose [41]. Les vascularites sont les atteintes rétiniennes le plus souvent observées au cours de la sarcoïdose [41]. Elles se présentent sous forme de périphlébites focales et se compliquent parfois d'œdème maculaire, d'exsudats rétiniens, de néovascularisation ou de membrane épirétinienne (fig. 28-7). Sur le plan rétinien, la lésion la plus caractéristique de la sarcoïdose est représentée par une lésion nodulaire ou granulomateuse, blanc jaunâtre, infiltrant la rétine, située le long de veines rétiniennes sièges de vascularites. Ces lésions sont communément décrites sous le nom de « taches de bougie » (*candle wax drippings*). De plus larges granulomes rétiniens se projetant parfois à l'intérieur du vitré ont été décrits dans approximativement 12 % des cas. De façon exceptionnelle et lorsqu'ils sont volumineux, ils peuvent être responsables de décollements de rétine exsudatifs [43]. Par ailleurs, ils peuvent, par le biais d'œdème maculaire, engendrer la survenue de membrane épirétinienne pouvant modifier la vision, même après résolution du processus inflammatoire [41]. Au cours des uvéites postérieures, c'est l'œdème maculaire cystoïde qui constitue la principale cause de baisse d'acuité visuelle [36].

L'atteinte vasculaire, associée le plus souvent à une inflammation vitréenne, concerne généralement les petites veinules et les capillaires de la périphérie rétinienne et est segmentaire [42]. Les périphlébites sont les lésions du segment postérieur le plus couram-

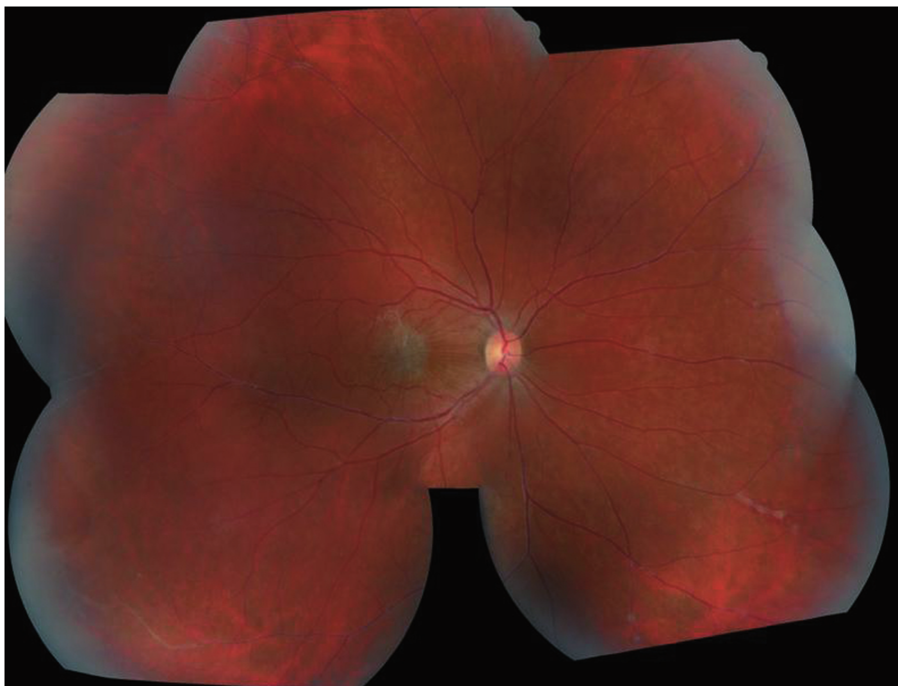


Fig. 28-7 ***Vascularites veineuses, ou périphlébites, avec membrane épirétinienne maculaire dans le cadre d'une sarcoïdose.***

ment observées ; les périartérites sont au contraire très rares [42]. Les altérations vasculaires se manifestent par des engainements : manchons blancs, duveteux. Il s'agit de véritables infiltrats périveineux caractéristiques, avec un aspect en « tache de bougie » survenant dans 35 % des cas d'atteintes rétiniennes. L'angiographie est indispensable pour confirmer et évaluer l'atteinte vasculaire. À la phase aiguë, les engainements se traduisent par une coloration pariétale avec diffusion de colorant, tandis qu'à la phase cicatricielle, il existe une simple coloration sans diffusion du colorant.

Une néovascularisation apparaît dans 1 % à 5 % des cas au cours de l'atteinte du segment postérieur [44]. Elle est le plus souvent due à la présence de zones étendues d'ischémie rétinienne mais également à l'inflammation chronique.

L'œdème maculaire est présent dans 19 % à 58 % des cas d'atteinte du segment postérieur [41]. Sa fréquence augmente avec la durée d'évolution de l'uvéite et le retard de prise en charge. Il est facilement identifiable en angiographie à la fluorescéine et en OCT.

Au niveau choroïdien, on observe des nodules dans 5 % des atteintes ophtalmiques [28]. Ils sont généralement multiples, de petites tailles, de coloration jaunâtre avec ou sans réaction inflammatoire vitréenne ou vasculaire [43]. Pour Vrabec, il faut rechercher une sarcoïdose chez les patients évoquant une choroïdite multifocale et âgée de plus de cinquante ans, ainsi que chez ceux atteints de lésions suspectes de choriorétinopathie de type *birdshot* ayant un HLA-A29 négatif (fig. 28-8) [45, 46].

AUTRES MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES

Conjonctive

La conjonctive est fréquemment impliquée au cours de la sarcoïdose, les nodules conjonctivaux en étant la manifestation la plus habituelle. Il s'agit de nodules de couleur jaunâtre et de taille variable siégeant électivement dans le cul-de-sac inférieur ou à la face postérieure de la paupière inférieure. Une inflammation chronique de la conjonctive conduit de façon beaucoup plus rare à l'apparition de symblépharon ou d'entropion cicatriciel [47].

Au niveau conjonctival, l'atteinte granulomateuse affecte fréquemment le système de sécrétion lacrymale et est volontiers responsable de syndrome sec.

Sclère et épisclère

La littérature rapporte quelques cas de sclérite et d'épisclérite (fig. 28-9).

Cornée

Une kératopathie en bandelette est parfois observée au cours de la sarcoïdose ; elle peut être la conséquence de l'hypercalcémie ou d'une inflammation chronique du globe (fig. 28-10).

Glande lacrymale

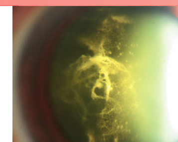
La glande lacrymale est le tissu le plus souvent impliqué (10 % des cas environ), sous la forme d'une hypertrophie de la glande lacrymale, fréquemment associée à une symptomatologie douloureuse et à un ptosis [48].

L'association hypertrophie des glandes lacrymales et parotidiennes, uvéite, paralysie faciale et fièvre réalise le syndrome d'Heerfordt. L'association hypertrophie des glandes lacrymales et hypertrophie parotidienne constitue le syndrome de Mikulicz.

L'examen au gallium 67 montre une atteinte de la glande lacrymale chez 60 % à 75 % des patients ayant une sarcoïdose [29, 30, 32].

Voies lacrymales

Il existe moins de dix cas d'implication du sac lacrymal dans la littérature. Ces cas se présentent sous la forme de dacryocystite et le diagnostic a été fait, dans tous les cas, à la suite de la réalisation d'une dacryocystorhinostomie. Harris constate que lorsque le sac lacrymal est atteint, d'autres éléments des voies respiratoires supérieures sont également impliqués [49].



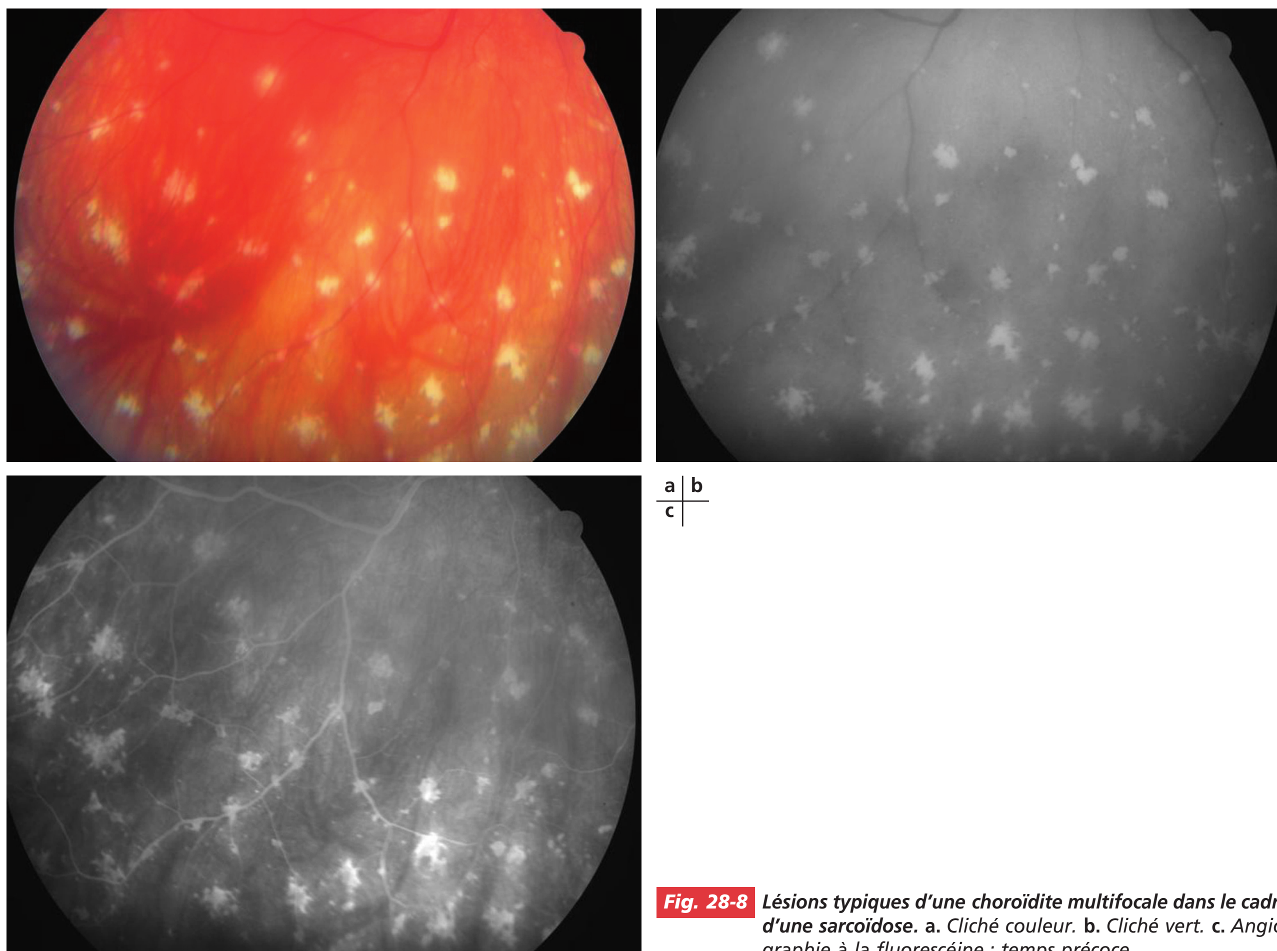


Fig. 28-8 ***Lésions typiques d'une choroïdite multifocale dans le cadre d'une sarcoïdose.*** **a.** *Cliché couleur.* **b.** *Cliché vert.* **c.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce.*

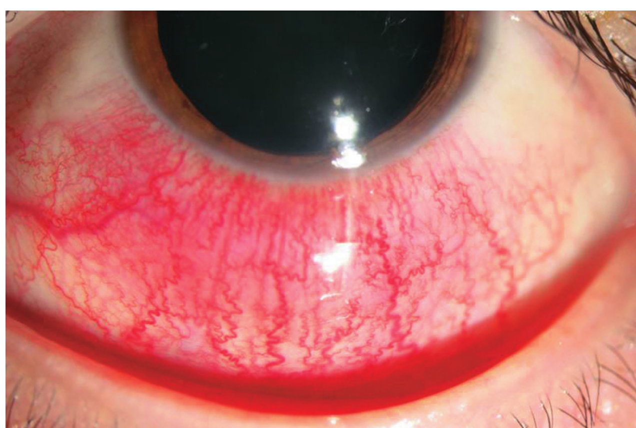


Fig. 28-9 ***Sclérite nodulaire antérieure localisée dans le cadre d'une sarcoïdose.***

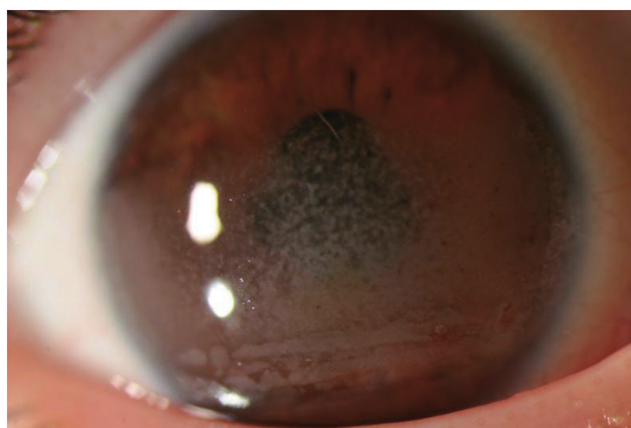


Fig. 28-10 ***Kératite en bandelettes compliquant une uvéite chronique dans le cadre d'une sarcoïdose.***

Orbite

Les atteintes orbitaires extraoculaires se présentent sous la forme de masses orbitaires développées à partir des tissus mous ou atteignent la gaine du nerf optique. Rarement, la graisse orbitaire et le tissu péri-orbitaire sont impliqués [50]. Ces formes de sarcoïdose orbitaire sont, en règle générale, unilatérales et se présentent sous la forme de syndrome inflammatoire orbitaire associant douleurs, exophtalmie, limitation de l'oculomotricité et parfois baisse de l'acuité visuelle. Diplopie et ptosis peuvent être également observés.

Paupières

Les lésions observées au niveau des paupières sont identiques aux lésions cutanées rencontrées ailleurs dans l'organisme. Il s'agit le plus souvent de lésions nodulaires non douloureuses ou de masses sous-cutanées. Elles sont parfois confondues avec des chalazions [25].

Nerf optique

Suivant les séries, jusqu'à 40 % des patients avec atteinte du segment postérieur présentent des modifications du nerf optique.

En cas d'atteinte du système nerveux central, le nerf optique est la deuxième paire crânienne à être touchée après le nerf facial. Ces anomalies comprennent la présence d'un œdème papillaire clinique ou angiographique, d'une atrophie optique, de granulome du nerf optique et de néovascularisation péripapillaire.

Des atteintes neuro-ophtalmologiques sont également décrites ; elles sont relativement exceptionnelles mais occupent une place importante dans la littérature en raison de la difficulté du diagnostic étiologique. Il s'agit d'atteinte isolée du nerf optique sous forme de localisation papillaire avec œdème ou d'atteintes plus postérieures avec aspect d'atrophie optique. Les atteintes plus postérieures siégeant sur la région chiasmatique ou la voie optique rétrochiasmatique sont exceptionnelles. Il existe enfin quelques observations de paralysies oculomotrices [25].

MANIFESTATIONS EXTRAOCULAIRES

ATTEINTE PULMONAIRE

L'atteinte thoracique, médiastino-pulmonaire, est la plus fréquente des atteintes non ophtalmiques. Les poumons sont atteints chez plus de 90 % des patients, sous la forme d'adénopathies hilaires bilatérales et d'une maladie interstitielle dans la majorité des cas. Dans ce cadre-là, les symptômes rencontrés sont une toux sèche, une dyspnée, parfois des douleurs thoraciques, même si 60 % des patients sont asymptomatiques. L'atteinte pulmonaire peut disparaître spontanément ou évoluer dans le sens de la fibrose, conduisant dans ce cas à une diminution progressive des fonctions pulmonaires. L'atteinte pulmonaire est classée en quatre stades sur des critères radiographiques (cf. *infra*). Les groupes de patients avec un stade radiographique plus élevé ont une atteinte pulmonaire plus sévère, un taux de rémission plus faible et une mortalité plus importante [51-53]. Cependant, à l'échelle individuelle, on ne peut évidemment pas prévoir l'évolution de la maladie en ne se fondant que sur le stade radiologique. On constate que les patients avec un stade 4 radiographique connaissent rarement une rémission spontanée à cause d'une atteinte fibreuse du parenchyme pulmonaire.

Le scanner thoracique permet de révéler des atteintes passées inaperçues sur la radiographie pulmonaire. Les adénopathies sont aussi plus aisément détectées sur le scanner, sont observées au niveau des hiles mais également à distance. Le scanner permet aussi de mieux déceler certaines complications : fibrose pulmonaire, greffes aspergillaires, bronchectasies, compressions bronchiques ou vasculaires par des adénopathies. L'apport pronostique du scanner réside dans le fait qu'il aide à distinguer les lésions irréversibles (opacités linéaires, déformations des scissures, distorsions, bronchectasies par traction), *a priori* de nature fibreuse, de celles potentiellement réversibles sous traitement par corticoïdes (opacités nodulaires ou en plage).

Au cours de la sarcoïdose, les patients dont la radiographie de thorax montre un parenchyme pulmonaire sain ont une capacité vitale, une capacité de diffusion, une PaO_2 au repos et à l'effort et une compliance pulmonaire anormales dans 20 % à 40 % des cas. Lorsque le parenchyme pulmonaire est radiologiquement anormal, ces épreuves fonctionnelles respiratoires sont perturbées dans 50 % à 70 % des cas [53]. Les patients présentant un stade 4 radiologique avec fibrose pulmonaire ont une dégradation sévère des épreuves fonctionnelles respiratoires. La sarcoïdose est considérée comme une maladie pulmonaire interstitielle et, de ce fait, on s'attend à une atteinte ventilatoire restrictive. Cependant, l'atteinte endobronchique peut entraîner des anomalies obstructives prédominant sur l'atteinte restrictive. L'obstruction des voies aériennes est classique dans la sarcoïdose chronique, résultant probablement de la déformation des voies aériennes due à la fibrose pulmonaire.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication ultime de la sarcoïdose. Elle peut être la conséquence de différents mécanismes : fibrose parenchymateuse déformant le réseau vasculaire pulmonaire, inflammation granulomateuse des vaisseaux, vasoconstriction artérielle en réponse à l'hypoxie, élévation de la pression diastolique du ventricule gauche en rapport avec une atteinte cardiaque sarcoïdosique.

ATTEINTES DERMATOLOGIQUES

Les atteintes dermatologiques se divisent en atteintes spécifiques et non spécifiques [54, 55]. Les lésions spécifiques montrent une inflammation granulomateuse si elles font l'objet d'une biopsie. Les lésions non spécifiques sont des réactions cutanées inflammatoires sans preuve d'inflammation granulomateuse. L'érythème noueux est la lésion non spécifique la plus communément rencontrée. Elle fait partie du classique syndrome de Löfgren, très évocateur de sarcoïdose. Les lésions cutanées spécifiques sont généralement asymptomatiques et se présentent sous la forme de papules fermes de 2 mm à 5 mm. L'aspect inesthétique est la plainte la plus fréquente. Le lupus pernio correspond à une lésion spécifique rouge violacée atteignant le nez, les joues, les lèvres ou les oreilles. Ces lésions peuvent entraîner un préjudice esthétique considérable et assombrissent le pronostic de la sarcoïdose.

ATTEINTE CARDIAQUE

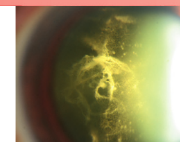
L'atteinte cardiaque a une expression clinique chez 5 % des patients atteints de sarcoïdose et est retrouvée dans 25 % des cas à l'autopsie [1, 56, 57]. Par leur gravité potentielle, les localisations cardiaques doivent être recherchées attentivement. L'atteinte cardiaque peut se manifester par une insuffisance ventriculaire gauche et une arythmie cardiaque pouvant conduire à une mort subite. Tous les patients chez qui un diagnostic de sarcoïdose est porté doivent subir un électrocardiogramme et un bilan plus spécialisé si celui-ci révèle des anomalies. La référence pour poser le diagnostic de sarcoïdose cardiaque est la biopsie endomyocardique qui reste très invasive. Le diagnostic repose donc le plus souvent sur un faisceau d'arguments fournis par l'examen clinique, l'échographie cardiaque, la scintigraphie au thallium ou au gallium, l'IRM cardiaque [58] ou encore le PET-scan [59].

ATTEINTE NEUROLOGIQUE

L'atteinte neurologique s'observe dans 5 % des cas de sarcoïdose [60, 61]. La fréquence des formes neurologiques s'élève et atteint de 20 % à 37 % en cas d'atteinte oculaire du segment postérieur [42]. Elle peut concerner les méninges (méningite lymphocytaire, asymptomatique, fréquente), le système nerveux central, les nerfs crâniens (paralysie faciale fréquente) et les nerfs rachidiens. Ces différentes localisations se combinent volontiers entre elles. Une neurosarcoïdose est symptomatique cliniquement chez moins de 10 % des patients atteints de sarcoïdose [60]. La manifestation clinique le plus fréquemment observée est la paralysie faciale, qui peut être le mode de révélation de la maladie [61]. La neurosarcoïdose peut toucher tout le système nerveux central et entraîner des paralysies des nerfs crâniens, une mono- ou une polyneuropathie, un tableau de méningite aseptique, d'épilepsie, de compression cérébrale ou de la moelle épinière, d'encéphalopathie.

AUTRES ATTEINTES

La sarcoïdose peut aussi toucher le foie [62], la rate [63], les ganglions périphériques, les os, les articulations (comme dans le syndrome de



Löfgren), les voies aériennes supérieures (nasopharynx, hypopharynx, larynx, sinus). Des lithiases rénales peuvent se développer lorsqu'il y a une hypercalcémie et une hypercalciurie, potentiellement responsables d'insuffisance rénale [64].

Éléments paracliniques

Selon les données de la littérature, les examens paracliniques réalisés à visée diagnostique ont des sensibilités et spécificités de degrés variables et aucun d'entre eux n'a de sensibilité ou de spécificité absolue (tableau 28-VI). De ce fait, ils sont hiérarchisés ci-après en fonction du rapport aide au diagnostic/risque encouru ou de leur faisabilité en pratique quotidienne.

EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION

Une atteinte thoracique est observée dans 86 % à 92 % des cas à la radiographie de thorax. Cependant, seuls 50 % des patients ont une symptomatologie pulmonaire. Les anomalies radiographiques du thorax ont été classées en quatre stades :

– stade 0 : radiographie thoracique normale ;

– stade 1 : adénopathies intrathoraciques isolées, hilaires, bilatérales, symétriques et non compressives, associées ou non à des adénopathies latérotrachéales et/ou sous-carénaires, plutôt localisées dans le médiastin moyen. Des calcifications en « coquille d'œuf » peuvent apparaître après plusieurs années d'évolution ;

– stade 2 : adénopathies intrathoraciques bilatérales associées à une infiltration pulmonaire ou réticulonodulaire ;

– stade 3 : infiltration pulmonaire mais sans adénopathies décelables ;

– stade 4 : infiltration pulmonaire diffuse avec fibrose (opacités linéaires denses associées à une rétraction pulmonaire et à une distorsion trachéobronchique). La rétraction prédomine dans les lobes supérieurs dans la plupart des cas.

Compte tenu de son bénéfice clinique, la radiographie de thorax reste un examen de première intention selon l'*American Thoracic Society* (ATS) [6].

Si le dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est élevé chez la majorité des patients atteints de sarcoïdose, sa sensibilité (au maximum de 60 %) ne permet pas de dépister correctement la maladie [65]. L'ECA est surtout détectable en circulation dans les formes disséminées. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le taux d'ECA et le pronostic de la maladie, notamment en cas de localisation oculaire. Par ailleurs, l'élévation de l'ECA n'est pas spécifique et peut s'observer lors d'affections granulomateuses d'autre origine. Ainsi, elle peut être « faussement augmentée » au cours de la tuberculose miliaire, de la silicose, de la lèpre, de l'histoplasmose, de la maladie de Hodgkin ou de l'hyperthyroïdie. Elle peut être également « faussement diminuée » en cas de traitement cardiovasculaire par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Les autres marqueurs biologiques sont une anomalie du métabolisme calcique (hypercalcémie rare et, plus fréquemment, hypercalciurie par hypersécrétion de calcitriol), élévation du taux de lysozyme sérique (produit par les cellules du granulome sarcoïdosique) et du taux d'immunoglobulines (élévation polyclonale des immunoglobulines). Enfin, une perturbation du bilan hépatique à type de cholestase anictérique peut être parfois l'expression de la granulomatose au sein du foie [66]. En routine, seuls l'électrophorèse des protéines plasmatiques et le dosage des enzymes hépatiques sont réalisés.

L'intradermoréaction à la tuberculine consiste en l'injection intradermique de cinq unités de tuberculine liquide. La lecture du test se fait quarante-huit à soixante-douze heures après par la mesure du diamètre de l'induration. Le seuil de positivité est fixé à 5 mm. La sarcoïdose induit une atténuation ou une négativation des réactions cutanées tuberculiniques ; classiquement, l'anergie n'est que relative et disparaît en cas de guérison ou de contage tuberculeux. Cependant, l'intérêt théorique de l'intradermoréaction dans le diagnostic de la sarcoïdose est souvent remis en question du fait de son interprétation rendue difficile en l'absence de référence chez les patients vaccinés par le BCG ou chez ceux traités ou ayant été traités par les immunosuppresseurs.

Les biopsies de sites facilement accessibles (glandes salivaires accessoires, conjonctive, glande lacrymale…) permettent la mise en évidence du granulome sarcoïdosique. Les rendements sont variables selon les sites et faibles si elles sont réalisées de manière non dirigée. Compte tenu de sa facilité de réalisation et de son innocuité, la biopsie de glandes salivaires accessoires est réalisée en première intention dans la pratique courante.

EXAMENS DE DEUXIÈME INTENTION

Le scanner thoracique apporte une contribution diagnostique supplémentaire à la radiographie, particulièrement nette lorsque la radiographie est peu évocatrice. Il permet notamment de repérer des adénopathies infraradiographiques [67].

La présence de lésions micronodulaires prédominantes, leur distribution préférentielle péribronchique ou sous-pleurale ainsi que la présence de polygones septaux irréguliers sont suggestives de sarcoïdose. Malgré la supériorité du scanner pour détecter les atteintes pulmonaires au cours de la sarcoïdose, il n'y a pas suffisamment de preuves pour établir le rôle clinique de cet examen dans la prise en charge de l'atteinte pulmonaire. Il n'a pas été démontré que le scanner a une valeur pronostique ou thérapeutique supérieure à la radiographie de thorax. En 2008, la réalisation d'un scanner thoracique ne fait pas partie des recommandations standards de l'*American Thoracic Society*, de l'*European Thoracic Society* et de la *World Association of Sarcoidosis* [68].

Cependant, Kaiser *et al.* ont montré que le scanner thoracique mettait en évidence une atteinte médiastinale (adénopathies) ou pulmonaire chez 65 % des patients âgés de plus de soixante ans ayant une panuvéite ou une uvéite antérieure chronique, alors que la radiographie thoracique était normale [69]. Ainsi, dans ce cadre clinique précis, le scanner thoracique pourrait figurer parmi les examens de première intention.

L'endoscopie bronchique permet la visualisation dans certains cas de granulations endobronchiques, voire de lésions pseudotumorales et d'épaississements de la muqueuse, deux anomalies associées à une rentabilité biopsique accrue. La rentabilité des biopsies bronchiques est relativement élevée, 60 % en moyenne, à condition d'effectuer au moins trois prélèvements par patient. Les biopsies transbronchiques ont une meilleure sensibilité (88 %), mais au prix de complications iatrogènes potentiellement importantes. En l'absence d'hypoxémie majeure, un lavage bronchoalvéolaire est pratiqué au cours de la fibroscopie bronchique. La numération-formule cytologique du lavage bronchoalvéolaire reflète la composante luminale de l'alvéolite. Il y a typiquement une hypercellularité totale modérée, avec une augmentation exclusive du pourcentage des lymphocytes et une augmentation du rapport lymphocytes T CD4/CD8, parfois inconstante. Une alvéolite lymphocytaire (15 % ou plus de lymphocytes dans le lavage bronchoalvéolaire) est présente chez 80 % des patients. L'augmentation du rapport lymphocytaire CD4/CD8 dans le lavage broncho-

Tableau 28-VI – Examens complémentaires réalisés dans le cadre de la sarcoïdose.

Examens complémentaires		Résultats attendus	Aide au diagnostic
Morphologie	Radiographie de thorax	– Met en évidence la présence d'adénopathies hilaires ou médiastinales (bilatérales, symétriques et non compressives) et/ou l'infiltration du parenchyme pulmonaire avec ou sans fibrose – Permet d'établir une classification à visée pronostique	Se : 86 %-92 % Sp : 100 % si Löfgren → 1re intention
	Scanner thoracique	– Précise les anomalies radiographiques. Lésion typique : micronodules péri-broncho-vasculaires, sous-pleuraux et septaux, avec distribution lymphatique dans les régions moyenne et supérieure des poumons – Détecte les adénopathies non vues à la radiographie chez les malades explorés pour uvéites	Se : 72 % *versus* 38 % → 2e intention selon l'ATS (1re intention en cas d'uvéite évocatrice de sarcoïdose)
	Scintigraphie au gallium	– Guide les biopsies – Met en évidence le « signe du panda » en cas de fixation lacrymale et parotidienne et/ou le « signe du lambda » en cas de fixation médiastinale	Se : 72 % Sp : proche de 100 % (si association des signes du « panda » et du « lambda ») → 3e intention
	Tomographie par émission de positons (PET-scan)	Détection des localisations extrathoraciques (+++)	Se : 90 % (> Se de la scintigraphie au gallium) → 3e intention (+++)
Endoscopies	Fibroscopie bronchique et lavage bronchoalvéolaire	– Visualise nodules et sténoses bronchiques – Alvéolite lymphocytaire >15 % – CD4/CD8 ≥ 3,5	Se : 80 % VPP : 76 %, VPN : 85 % → 2e ou 3e intention
Biopsies	Bronchiques, transbronchiques	Granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse	Se : 57 % à 88 % Sp : 100 % si autres conditions de la définition réunies → À réaliser selon bénéfice/risque
	Glandes salivaires accessoires		
	Conjonctivales		
Biologie	Enzyme de conversion sérique	Augmentée	Se : environ 60 % VPP : 84 %, VPN : 74 % → 1re intention
	Gammaglobulines (électrophorèse des protéines plasmatiques)	Hypergammaglobulinémie polyclonale	Se : 20 % à 84 % → 1re intention
	Phosphatases alcalines, γGT	Cholestase anictérique	Se : 20 % → 1re intention
	Calciurie	Hypercalciurie	Se : 40 % Mais nécessité d'un recueil sur 24 heures et d'un régime calcique préalable (+++)

Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative.

alvéolaire est utile au diagnostic de la sarcoïdose car, s'il est supérieur à 3,5, il a une valeur prédictive positive de 76 % et une valeur prédictive négative de 85 % (*American Thoracic Society*). Si la gêne respiratoire est souvent rapportée en cours d'examen, les effets secondaires se limitent à un syndrome fébrile inconstant et transitoire survenant au décours immédiat du lavage bronchoalvéolaire. La place de l'examen doit se discuter en fonction du pronostic fonctionnel. En cas de pronostic engagé, la fibroscopie se fera dès le stade de la deuxième intention, sinon sa réalisation dépendra du rapport bénéfice/risque évalué par un collège constitué d'ophtalmologistes et d'internistes ou pneumologues.

EXAMENS DE TROISIÈME INTENTION, VOIRE PLUS

Jusqu'au début des années deux mille, la scintigraphie au gallium 67 était un examen dont l'indication essentielle était la détection des lésions granulomateuses actives dans le but de guider leur biopsie éventuelle. Elle pouvait montrer une captation anormale pulmonaire, médiastinale ou extrathoracique (yeux et parotides), parfois suggestive. Ainsi, en cas de fixation intense du gallium par les glandes lacrymales et parotides (dite « en panda ») ou par les ganglions médiastinaux (« en lambda »), la scintigraphie contribuait au diagnostic positif de la sarcoïdose [70]. Bien qu'utile au diagnostic, la scintigraphie au gallium a été reléguée au rang des examens de troisième intention du fait de sa lourdeur de réalisation et des difficultés liées à son interprétation [71].

Actuellement, la tomographie par émission de positrons, ou PET-scan, a supplanté la scintigraphie au gallium dans cette indication. En effet, la sensibilité du PET-scan serait supérieure à celle de la scintigraphie au gallium dans la détection des localisations extrapulmonaires de la sarcoïdose [72]. Selon des données récentes, le PET-scan serait particulièrement intéressant chez les patients suspects d'uvéites sarcoïdosiques dont le scanner thoracique est normal [73].

En dernière intention, une médiastinoscopie peut être proposée en vue de la biopsie d'adénopathies isolées évocatrices d'une pathologie tumorale.

Par ailleurs, s'assurer de la présence de granulomes sarcoïdosiques permet également d'optimiser le choix thérapeutique dans les cas où l'atteinte ophtalmique est sévère.

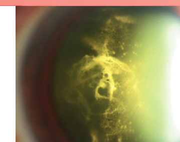


Tableau 28-VII – Principaux diagnostics différentiels selon les atteintes cliniques.

Atteintes	Diagnostics différentiels
Uvéite antérieure granulomateuse	Tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, lèpre, toxoplasmose, toxocarose, HTLV-1 Sclérose en plaques, rectocolite hémorragique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, ophtalmie sympathique, uvéites phacoantigéniques, médicamenteuses…
Uvéite intermédiaire	Tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, brucellose Sclérose en plaques, maladie inflammatoire de l'intestin Lymphome
Uvéite postérieure, vascularite	Tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, brucellose, lèpre, toxoplasmose, toxocarose, HTLV-1 Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, ophtalmie sympathique, maladie de Behçet, lupus érythémateux aigu disséminé Choriorétinopathie de type *birdshot*, épithéliopathie en plaques, choroïdite serpigineuse, syndrome des taches blanches évanescentes…
Pulmonaire	Tuberculose, mycobactéries atypiques, mycoses, pneumocystose, pneumoconiose (béryllium, titane, aluminium), réaction à un corps étranger, maladie de Wegener
Adénopathies	Tuberculose, mycobactéries atypiques, brucellose, toxoplasmose, maladie de Kikuchi, maladie des griffes du chat Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien
Autres	Tuberculose, mycobactéries atypiques, mycoses, histoplasmose… Maladie de Crohn

Diagnostic différentiel

Les présentations cliniques de la sarcoïdose oculaire et extraoculaire sont extrêmement variées. Lorsque l'atteinte ne s'inscrit pas dans un tableau de maladie générale évocatrice ou qu'une preuve histologique n'est pas disponible, le tableau clinique peut faire penser à d'autres causes. Le tableau 28-VII résume la plupart des diagnostics différentiels à évoquer selon les différentes atteintes rencontrées dans la sarcoïdose. L'uvéite de la sarcoïdose partage des signes cliniques avec un grand nombre d'autres uvéites.

L'atteinte oculaire au cours de la tuberculose peut tout à fait ressembler à celle rencontrée au cours de la sarcoïdose. La tuberculose peut toucher toutes les structures oculaires. Il s'agit classiquement d'une uvéite granulomateuse qui entraîne des précipités rétrocornéens granulomateux en « graisse de mouton », des nodules iriens, des synéchies postérieures, des glaucomes secondaires. Au niveau du segment postérieur, des granulomes choroïdiens (tubercules de Bouchut) peuvent être observés sous formes de lésions gris jaunâtre profondes responsables d'un œdème rétinien, d'hémorragies ou d'exsudats. Les lésions rétiniennes peuvent être multiples, associant des foyers rétiniens gris blanc, des vascularites, des zones d'ischémies rétiniennes pouvant se compliquer d'une néovascularisation.

L'atteinte oculaire au cours de la maladie de Lyme peut aussi ressembler à celle de la sarcoïdose. Le spectre clinique des manifestations oculaires associées à la borréliose de Lyme est particulièrement large. La plupart des manifestations de nature inflammatoire intéressant les structures oculaires surviennent lors de la phase tardive de la maladie.

Il existe une similitude avec l'uvéite syphilitique et une prédominance des anomalies du segment postérieur à type de vascularites rétiniennes parfois occlusives, d'œdème maculaire, de foyers de rétinochoroïdite et de papillite.

L'uvéite au cours de la sarcoïdose peut aussi être confondue avec un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, qui associe une uvéopapillite granulomateuse diffuse bilatérale, une poliose, une alopécie à des signes neurologiques et auditifs.

Pour l'uvéite intermédiaire, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la sclérose en plaques, d'autres atteintes démyélinisantes du système nerveux central ou encore le lymphome oculocérébral.

Critères diagnostiques

Le diagnostic formel de sarcoïdose repose sur la mise en évidence, à la biopsie tissulaire, d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire, sans nécrose caséeuse dans un contexte clinique, biologique et radiologique évocateur. En l'absence de preuve histologique, on s'oriente alors vers un diagnostic de sarcoïdose présumée [6].

CRITÈRES DE SARCOÏDOSE EN CAS DE CHOROÏDITE MULTIFOCALE PÉRIPHÉRIQUE, ABAD ET AL. 2004

Dans le cadre de la prise en charge des choroïdites multifocales périphériques, nous avons proposé en 2004 qu'une sarcoïdose soit présumée en présence de deux critères parmi les quatre suivants :

– l'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ;

– une alvéolite lymphocytaire (15 % ou plus de lymphocytes dans le lavage bronchoalvéolaire) avec un rapport CD4/CD8 supérieur ou égal à 3,5 ;

– des anomalies parenchymateuses ou des adénopathies radiologiques ;

– la fixation significative du gallium au niveau du collier salivaire (fixation « en panda ») ou du médiastin (fixation « en lambda »).

Les patients répondant à ces critères avaient une présentation morphologique et/ou biologique très proche de ceux ayant une sarcoïdose histologiquement prouvée (tableau 28-VIII) [74].

CRITÈRES DE SARCOÏDOSE EN CAS D'UVÉITE SELON KAWAGUCHI ET MOCHIZUKI, 2007

L'équipe de Kawaguchi et Mochizuki a comparé en 2007 un groupe de soixante-sept patients atteints de sarcoïdose oculaire histologiquement prouvée à un groupe de cent onze patients atteints d'uvéite mais d'étiologie autre [75]. Ils ont montré qu'il existe des signes caractéristiques et des anomalies des examens complémentaires qui sont de façon statistiquement significative plus présents en cas de sarcoïdose oculaire que dans la population contrôle.

Il s'agit au niveau de l'examen ophtalmologique de cinq signes :

– les précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » et les nodules iriens ;

– les nodules prétrabéculaires et les synéchies antérieures ;
– les périphlébites nodulaires ;
– les lésions choriorétiniennes multiples, actives ou anciennes ;
– les opacités vitréennes en « œufs de fourmi » (snowballs).
– Les cinq anomalies des examens complémentaires étudiées sont :
– la négativation de l'intradermoréaction à la tuberculine ;
– l'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ;
– l'élévation du lysozyme sérique ;
– l'élévation des gammaglobulines sériques ;
– la présence d'adénopathies hilaires bilatérales sur la radiographie thoracique.

Ces éléments doivent être systématiquement et attentivement recherchés en cas de suspicion de sarcoïdose oculaire.

CRITÈRES DE SARCOÏDOSE EN CAS D'UVÉITE SELON L'INTERNATIONAL WORKSHOP DE TOKYO, 2006

En 2006, à Tokyo, s'est tenu le premier workshop international sur la sarcoïdose oculaire, dont l'un des objectifs était de définir des critères diagnostiques de sarcoïdose oculaire lorsqu'une preuve histologique n'est pas disponible [76].

Cette méthode impose toutefois un prérequis : *il faut avoir tout d'abord éliminé les affections pouvant se présenter comme une sarcoïdose*, dont en premier lieu la tuberculose.

Critères ophtalmologiques

Sept critères ophtalmologiques ont donc été retenus :
– précipités rétrodescemétiques granulomateux et/ou nodules iriens (Koeppe ou Busacca) ;
– nodules dans l'angle iridocornéen et/ou synéchies antérieures ;
– « œufs de fourmi » (snowballs) vitréens ;
– lésions choriorétiniennes périphériques multiples (actives ou atrophiques) ;
– périphlébites segmentaires et/ou nodulaires (ou aspect en « taches de bougie ») et/ou macroanévrysme dans un œil inflammatoire ;
– nodule(s) ou granulome(s) de la papille ;
– bilatéralité.

Critères généraux

Cinq critères généraux faisant partie du bilan lors d'une suspicion de sarcoïdose oculaire sont examinés :
– négativité de l'intradermoréaction à la tuberculine chez un patient vacciné par le BCG déjà testé positivement ;
– élévation du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou élévation du lysozyme sérique (requis lorsque les patients sont traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ;
– radiographie thoracique à la recherche d'adénopathies hilaires bilatérales ;
– anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, γGT) ;
– scanner thoracique (seulement si le diagnostic de sarcoïdose est probable).

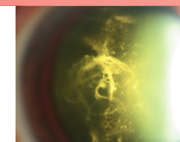
Probabilité de sarcoïdose oculaire

En combinant ces différents critères, plusieurs degrés de probabilité de sarcoïdose oculaire ont été définis de la façon suivante :
– groupe 1 – « Sarcoïdose oculaire prouvée » : diagnostic de sarcoïdose reposant sur une preuve histologique et tableau d'uvéite compatible ;

Tableau 28-VIII – Classification dans la sarcoïdose.

Critères de la sarcoïdose selon l'*American Thoracic Society* (1999)	Critères de sarcoïdose en cas de choroïdite multifocale périphérique * (2004)	Critères de sarcoïdose en cas d'uvéite ** (*International workshop on ocular sarcoidosis*, 2009)	
Critères : **1.** Présentation clinicoradiologique typique ou compatible **2.** Granulome sans nécrose caséeuse histologiquement prouvé **3.** Autres causes de granulomatose exclues	Critères : **1.** Anomalie morphologique compatible sur les données d'une radiographie de thorax ou d'un scanner ou d'une scintigraphie au gallium **2.** Alvéolite lymphocytaire (> 15 %) avec CD4/CD8 > 3,5 **3.** Élévation de l'enzyme de conversion sérique **4.** Granulome sans nécrose caséeuse histologiquement prouvé	Critères ophtalmiques : **1.** Précipités rétrodescemétiques granulomateux et/ou nodules iriens (Koeppe ou Busacca) **2.** Nodules dans l'angle iridocornéen et/ou synéchies antérieures **3.** *Snowballs* vitréens **4.** Lésions choriorétiniennes périphériques multiples (actives ou atrophiques) **5.** Périphlébites segmentaires et/ou nodulaires (ou aspect en « taches de bougie ») et/ou macroanévrysme dans un œil inflammatoire **6.** Nodule(s) ou granulome(s) de la papille **7.** Bilatéralité	Critères généraux : **1.** Négativité de l'intradermoréaction à la tuberculine chez un patient vacciné par le BCG déjà testé positivement **2.** Élévation du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou élévation du lysozyme sérique (requis lorsque les patients sont traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion) **3.** Radiographie thoracique à la recherche d'adénopathies hilaires bilatérales **4.** Anomalies du bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, γGT) **5.** Scanner thoracique (seulement si le diagnostic de sarcoïdose est probable)
– Diagnostic de certitude si les trois critères sont réunis – Le diagnostic peut être retenu sans preuve histologique en cas de manifestations clinicoradiologiques typiques (syndrome de Löfgren) – Sarcoïdose présumée en l'absence de preuve histologique (sauf syndrome de Löfgren)	– Diagnostic de certitude si les quatre critères sont réunis – Sarcoïdose présumée si deux critères parmi les trois premiers – Sarcoïdose possible si un seul critère parmi les trois premiers	– Sarcoïdose oculaire prouvée : diagnostic de sarcoïdose reposant sur une preuve histologique et tableau d'uvéite compatible – Sarcoïdose oculaire présumée : pas de biopsie réalisée mais adénopathies hilaires bilatérales sur la radiographie thoracique et tableau d'uvéite compatible – Sarcoïdose oculaire probable : pas de biopsie réalisée, pas d'adénopathies hilaires bilatérales mais présence de deux des critères ophtalmiques et de deux des critères généraux – Sarcoïdose oculaire possible : biopsie négative mais présence de trois des critères ophtalmiques et de deux des critères généraux	

* Les causes infectieuses de la choroïdite multifocale périphérique ont été au préalable éliminées (tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, HTLV-1 et histoplasmose si patient originaire d'une zone d'endémie).
** Ont tout d'abord été éliminées les affections pouvant se présenter comme une sarcoïdose, la tuberculose en particulier.



– groupe 2 – « Sarcoïdose oculaire présumée » : pas de biopsie réalisée mais adénopathies hilaires bilatérales sur la radiographie thoracique et tableau d'uvéite compatible ;

– groupe 3 – « Sarcoïdose oculaire probable » : pas de biopsie réalisée, pas d'adénopathies hilaires bilatérales mais présence de deux des critères ophtalmologiques et de deux des critères généraux ;

– groupe 4 – « Sarcoïdose oculaire possible » : biopsie négative mais présence de trois des critères ophtalmologiques et de deux des critères généraux.

Algorithme de prise en charge

Il existe une recommandation internationale sur l'évaluation initiale d'un patient suspect de sarcoïdose (tableau 28-IX). Cependant, à ce jour, aucune stratégie n'a été validée pour le diagnostic des uvéites associées à la sarcoïdose, probablement du fait de la difficulté d'intégrer le niveau de gravité ophtalmologique dans l'arbre décisionnel. Nous envisagons ici la situation où le pronostic fonctionnel est engagé, ce qui justifie une exploration exhaustive (fig. 28-11). À la lumière de notre expérience, nous proposons un algorithme fondé sur l'utilisation hiérarchisée des examens permettant de diagnostiquer la sarcoïdose oculaire prouvée ou présumée (cf. *supra*).

Il faut souligner que l'exclusion des autres causes d'uvéites granulomateuses, notamment d'origine infectieuse, est un prérequis et que cette étiologie sera à nouveau envisagée en cas d'explorations non contributives.

Le lymphome non hodgkinien, même s'il n'est pas un diagnostic différentiel principal, devra toujours être évoqué en cas d'échec des explorations.

Tableau 28-IX – Recommandations pour l'évaluation initiale des patients atteints de sarcoïdose.

Interrogatoire : antécédents médicaux, symptômes
Examen clinique
Radiographie pulmonaire de face
Épreuves fonctionnelles respiratoires (DLCO, spirométrie)
Numération-formule sanguine
Bilan phosphocalcique, bilan hépatocellulaire, urée, créatininémie
Analyse urinaire
Électrocardiogramme
Examen ophtalmologique
Intradermoréaction à la tuberculine

Pronostic, complications

PRONOSTIC OCULAIRE

Le pronostic visuel de la sarcoïdose est très variable et dépend du type d'atteinte oculaire. Selon la littérature, les éléments les plus pourvoyeurs de mauvaise acuité visuelle finale sont les suivants : âge avancé, patient noir, sexe féminin, maladie systémique chronique, atteinte du segment postérieur, retard de prise en charge supérieur à un an, acuité visuelle initiale basse, lésions rétiniennes périphériques, présence de complications, telles qu'un œdème maculaire cystoïde ou une neuropathie glaucomateuse [19, 36, 75, 77].

Les causes de baisse de l'acuité visuelle importante sont entre autres la survenue d'hémorragies intravitréennes et l'apparition d'un œdème maculaire [42]. L'évolution est torpide et peut passer à la chronicité au bout de deux ans. Des complications sévères peuvent survenir : cataracte (8 % à 17 %), glaucome secondaire (11 % à 23 %), plus rarement kératopathie en bandelettes ou phtise.

PRONOSTIC EXTRAOCULAIRE

Le tableau à début aigu de sarcoïdose est plus fréquent dans la population blanche que noire et est fréquemment associé à une rémission spontanée en deux ans (deux tiers des patients). C'est le cas du syndrome de Löfgren, associant adénopathies hilaires bilatérales, arthralgies des chevilles, érythème noueux, fièvre, myalgies et perte de poids. Les autres patients évoluent vers la sarcoïdose chronique. Le stade chronique de la sarcoïdose fait généralement suite à une évolution par poussées suivies de périodes de rémission. Une évolution chronique progressive d'emblée ne concerne que 10 % à 30 % des patients. Elle s'accompagne d'une symptomatologie liée aux organes atteints, comme par exemple une toux ou une dyspnée dans les cas d'infiltration pulmonaire. Les patients noirs ont un taux plus élevé d'atteinte pulmonaire, un pronostic à long terme plus défavorable et des rechutes plus fréquentes. La mortalité imputable à la sarcoïdose, causée en règle générale par une défaillance respiratoire, est de l'ordre de 1 % à 5 % [24] ; les autres atteintes menaçant le pronostic vital sont cardiaques ou neurologiques.

Les éléments de pronostic péjoratif sont : localisation du granulome (cœur, système nerveux central, larynx...), taille du granulome, évolution vers la fibrose délabrante.

Les éléments de pronostic très péjoratif sont : stade 3 pulmonaire avec fibrose, altération des épreuves fonctionnelles respiratoires (diminution des volumes et de DLCO d'au moins 40 %), atteinte chronique (ORL, os, peau...), hypercalcémie et syndrome inflammatoire persistant...

Chez l'enfant, il faut différencier la forme survenant avant l'âge de cinq ans, au cours de laquelle existe une triade clinique uvéite, arthropathie et rash cutané (avec un tableau se rapprochant de celui de l'arthrite juvénile) de la forme survenant après huit ans, qui se rapproche de la forme de l'adulte [78, 79].

Traitement

Le traitement de référence de la sarcoïdose est la corticothérapie, qu'il s'agisse de sarcoïdose de forme systémique ou oculaire. Cependant, toutes les sarcoïdoses ne requièrent pas un traitement systémique (par exemple, patient asymptomatique avec adénopathies hilares simples, uvéite intermédiaire sans retentissement visuel...). La décision de la mise en route d'un traitement systémique est multidisciplinaire et se prend conjointement avec les internistes ou les pneumologues (tableau 28-X).

CORTICOÏDES

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Les modalités de traitement de la sarcoïdose ont donné lieu à un grand nombre de publications, en partie à cause des difficultés pour définir quels patients devaient être traités et avec quoi. La classe thérapeutique la plus utilisée est les corticoïdes [80, 81]. La sarcoïdose est très sensible aux corticoïdes, qui sont le traitement de référence. Un essai thérapeutique sur l'utilisation des corticoïdes

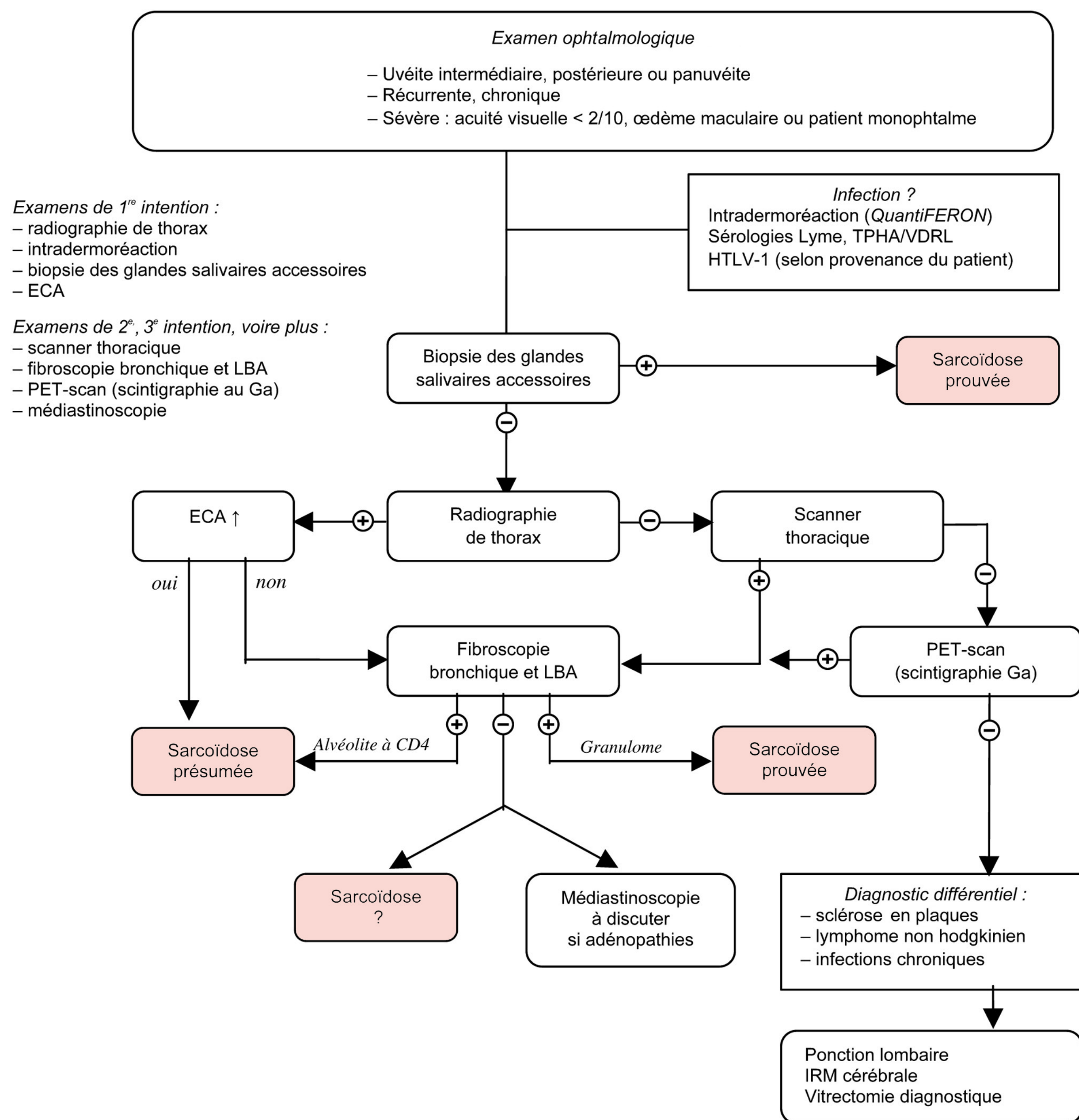


Fig. 28-11 ***Stratégie diagnostique dans la sarcoïdose.*** *L'algorithme implique qu'ont été exclues les autres causes d'uvéites granulomateuses. ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine ; LBA, lavage bronchoalvéolaire.*

dans la sarcoïdose effectué par la *British Thoracic Society* a conclu au fait que certains patients ne nécessitaient aucun traitement et que d'autres relevaient d'un traitement immédiat à cause de la sévérité de la maladie [82]. Entre les deux, un groupe de patients avec une maladie persistante tirait des bénéfices de la corticothérapie. Une autre conclusion de l'étude était que certains patients nécessitaient un traitement de longue durée.

Une catégorie de patients ne répond pas aux corticoïdes ; la situation d'inefficacité des corticoïdes à la dose d'attaque ou en cas de rechute à une posologie élevée au cours de la décroissance est dite de corticorésistance. Chez d'autres, la diminution des doses de corticoïdes est impossible en dessous d'un certain seuil, classiquement entre 10 mg et 15 mg par jour, où l'on observe une recrudescence de la maladie : c'est la corticodépendance. Pour ces patients corticorésistants, corticodépendants ou ceux intolérants aux corticoïdes ou présentant des complications de la corticothérapie, une alternative thérapeutique a été recherchée (immunosuppresseurs, biothérapies) [81].

Le traitement de l'uvéite est empirique et purement suspensif. Compte tenu des résultats obtenus dans la sarcoïdose d'expression pulmonaire, il repose en première intention sur la corticothérapie locale ou générale.

Sur le plan ophtalmologique, l'indication thérapeutique dépend de la topographie de l'inflammation, de son retentissement sur l'acuité visuelle des patients, enfin de la latéralité de l'atteinte (fig. 28-12). Le traitement ne vise pas à faire disparaître toute trace

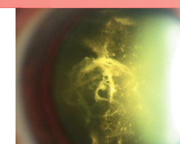


Tableau 28-X – Principaux traitements de la sarcoïdose [84].

Traitement	Dose	Localisation	Remarques
Prednisone	20-40 mg par jour (dose initiale)	Toutes	Fortes doses pour cœur et système nerveux central Voie topique pour uvéite antérieure (gouttes) et lésions cutanées (crème)
Méthotrexate	10-25 mg par semaine	Poumon, peau, articulations, œil, foie, système nerveux central, cœur	Surveillance de la numération-formule et bilan hépatique
Chloroquine	250-750 mg par jour	Poumon, peau, articulations, système nerveux central	Surveillance ophtalmologique
Hydroxychloroquine	200-400 mg par jour	Poumon, peau, articulations, système nerveux central	Surveillance ophtalmologique
Cyclophosphamide	500-1 000 mg en intraveineux pour 3 à 4 semaines	Système nerveux central, cœur	Formes sévères Risque de cancer de la vessie
Azathioprine	50-150 mg par jour	Toutes	Surveillance de la numération-formule Nausées
Infliximab	5 mg/kg en intraveineux pour 4 à 8 semaines	Toutes, sauf le cœur	Cher Peut réactiver une tuberculose

d'inflammation mais à traiter les poussées ayant un possible retentissement fonctionnel délétère sur l'œil, notamment les uvéites antérieures actives, les œdèmes maculaires cystoïdes, les vascularites, les œdèmes papillaires, les néovascularisations périphériques [44]. Développés dans les années cinquante, les corticoïdes de synthèse utilisés par voie topique et péri-oculaire (sous-conjonctivale ou latérobulbaire) ont changé le pronostic fonctionnel des pathologies inflammatoires oculaires. Ils sont restés pendant de nombreuses années le seul traitement efficace contre l'inflammation oculaire. Dans les années soixante, d'autres agents immunosuppresseurs ont été introduits en ophtalmologie pour traiter l'inflammation [83].

ALGORITHME DE TRAITEMENT (fig. 28-12)

Le traitement des atteintes du segment antérieur repose sur les corticoïdes par voie topique (dexaméthasone) associés aux mydriatiques et, éventuellement, les cycloplégiques, voie associée ou non à des injections péri-oculaires. En cas d'atteinte du segment postérieur isolée et unilatérale, des injections péri-oculaires de corticoïdes (dexaméthasone) et/ou de corticoïdes retard (acétate de triamcinolone) avec une fréquence variable sont indiquées.

En cas d'atteinte bilatérale ou encore en l'absence de réponse, les corticoïdes par voie orale sont indiqués. Le corticoïde de première intention est la prednisone. La posologie initiale varie de 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour en une prise le matin. Ce traitement est poursuivi à cette dose pendant deux à trois semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. Ensuite, les doses sont diminuées sur plusieurs semaines ou mois jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace. Par analogie avec ce qui est pratiqué dans la sarcoïdose pulmonaire, on essaie de décroître la corticothérapie sur une période ne dépassant pas six mois, ce qui limite les effets secondaires liés à l'exposition prolongée aux corticoïdes. L'indication, la voie d'administration ainsi que la posologie dépendent de la sévérité de l'atteinte ainsi que de l'acuité visuelle. Dans les cas les plus sévères, des bolus intraveineux de méthylprednisolone peuvent être proposés selon des schémas utilisés pour le traitement d'attaque des vascularites (un bolus unique à 15 mg/kg ou un bolus à 500 mg trois jours de suite).

En cas de corticodépendance, d'échec de la corticothérapie ou d'effets indésirables systémiques invalidants, l'alternative thérapeutique peut être l'utilisation d'immunosuppresseurs ou de biothérapies.

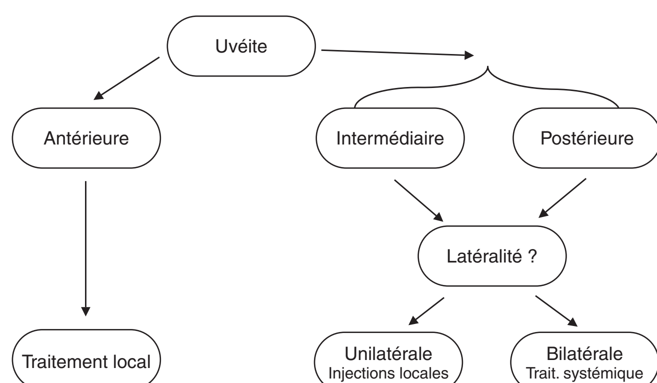


Fig. 28-12 ***Principe de traitement des uvéites dans la sarcoïdose.***

IMMUNOSUPPRESSEURS

Les seuls immunosuppresseurs ayant fait preuve d'efficacité à l'aune d'un essai contrôlé en double insu sont l'hydroxychloroquine et le méthotrexate en tant qu'épargne cortisonique, évalués tous deux dans le cadre de la sarcoïdose pulmonaire (tableau 28-XI) [85, 86].

L'efficacité des autres immunosuppresseurs ne repose que sur des résultats issus de petites séries rétrospectives. Ainsi, l'azathioprine aurait permis d'améliorer les symptômes respiratoires et la radiographie de thorax [87] ; le cyclophosphamide aurait été utilisé avec succès dans certains cas de neurosarcoïdose réfractaire [88], tout comme la ciclosporine A — cependant, l'efficacité de cette dernière sur l'atteinte respiratoire n'a pas été à ce jour confirmée par une étude contrôlée [89]. Le leflunomide aurait une capacité d'épargne cortisonique chez les patients traités pour une atteinte pulmonaire [90]. Enfin, le mycophénolate mofétil, immunosuppresseur conventionnel le plus récemment utilisé en auto-immunité, semble être également une alternative intéressante car efficace et bien toléré en cas de sarcoïdose rénale [91], cutanée [92] et, surtout, en cas de neurosarcoïdose réfractaire [93].

Dans le cadre des uvéites associées à la sarcoïdose, aucune étude contrôlée n'a évalué l'efficacité des immunosuppresseurs conventionnels. Leur indication se fonde sur des succès thérapeutiques isolés ou, au mieux, obtenus avec de petites séries de

Tableau 28-XI – Données thérapeutiques concernant les atteintes oculaires de la sarcoïdose.

Série Essai contrôlé en double insu	Caractéristiques initiales	Caractéristiques après traitement Efficacité
Samson, 2001 [94] Patients avec uvéites chroniques : 160 Sarcoïdose : 10 MTX 7,5 → 40 mg par semaine	Pas de description ophtalmologique Corticoïdes : 72 patients	Cellularité chambre antérieure + : 0 Œdème maculaire/vascularite : 0 Épargne cortisonique : 55/72 (76 %)
Dev, 1999 [95] Patients avec uvéites et sarcoïdose : 11 (naïfs) Vitré/périphlébite/choroïdite MTX 7,5 → 20 mg par semaine : – per os : 9 – intramusculaire : 2	Cellularité chambre antérieure : – 0 : 3 patients – 3 + : 2 patients Acuité visuelle : 20/62 Corticoïdes : 8 patients (60 mg max.)	Cellularité chambre antérieure – 0 : 7 patients – 3 + : 0 patient Acuité visuelle : 20/40* p <0,001 Corticoïdes : 3 patients (10 mg max)
Abad, 2004 [45] Choroïdites multifocales périphériques : 37 Sarcoïdoses prouvées ou présumées : 25 MTX 0,3 mg/kg par semaine	Œdèmes maculaires – corticoïdes + MTX : 5 patients – corticoïdes seuls : 7 patients	Œdèmes maculaires : – corticoïdes + MTX : 1 patient – corticoïdes seuls : 5 patients
Bhat, 2009 [98] Patients avec uvéites et sarcoïdose : 7 Mycophénolate mofétil	Pas de description ophtalmologique Corticoïdes : 10 patients	Contrôle de l'inflammation oculaire : 6 Corticoïdes : ?
Baughman, 2004 [90] Patients avec sarcoïdose : 32 (naïfs) Uvéites : 28 Leflunomide 100 mg J1-3 ; 0 → 10-20 mg par semaine	Pas de description ophtalmologique MTX + Leflunomide : 14 patients MTX : 14 patients Corticoïdes : ?	Réponse complète : 15 Réponse partielle : 8 Pas de réponse : 1 Corticoïdes : – 10 patients (10 mg max.) – 1 patient remonté à 40 mg par jour
Wakefield, 1991 [97] Patients avec uvéites réfractaires à CT/AZA/et EDX : 11 Sarcoïdose : 1 Ciclosporine 5 mg/kg par jour	Cellularité chambre antérieure/vitré +++ : 1 patient Œdème maculaire/vascularite : 1 patient	Cellularité chambre antérieure/vitré +++ : 0 Œdème maculaire/vascularite : 0 Amélioration de l'acuité visuelle
Baughman, 2005 [99] Patients avec uvéites réfractaires : 14 Sarcoïdose : 7 Infliximab 5 mg/kg	Pas de description ophtalmologique Corticoïdes : 10 patients	Cellularité chambre antérieure : 0 Œdème maculaire/vascularite : 0 Épargne cortisonique : 5/10 (50 %)
Doty, 2005 [100] Patients avec sarcoïdose réfractaire ou toxicité Aza/MTX/Plaq/Thal : 11 Uvéite : 1 Infliximab 5 mg/kg	Pas de description ophtalmologique Corticoïdes : 0 patient	Réponse complète Corticoïdes : 0
Roberts, 2003 [101] Patients avec uvéite et sarcoïdose réfractaire à CT/MTX/AZA/Thal : 1 Infliximab 5 mg/kg	Cellularité chambre antérieure/vitré +++ : 1 Œdème maculaire/vascularite : 1	Cellularité chambre antérieure/vitré +++ : 0 Œdème maculaire/vascularite : 0
Baughman, 2005 [102] Patients avec sarcoïdose réfractaire au MTX et uvéite : 20 Étanercept 25 mg deux fois par semaine pendant 6 mois	Acuité visuelle : 20/25 Corticoïdes : 5 patients (10-20 mg par jour)	Acuité Visuelle : 20/25 Corticoïdes : 3 patients (20 mg par jour)

MTX, méthotrexate ; Aza, azathioprine ; Plaq, *Plaquenil* ; Thal, thalidomide.

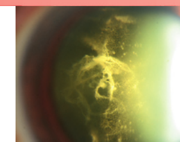
patients. C'est le cas notamment du méthotrexate [94-96], du léflunomide [90] de la ciclosporine [97] et, enfin, du mycophénolate mofétil. Pour ce dernier, le nombre de succès rapporté dans le cadre de l'inflammation orbitaire ne cesse de croître, notamment lorsqu'il est utilisé en tant qu'épargne cortisonique [98]. Quoi qu'il en soit, le méthotrexate est le seul dont la capacité d'épargne cortisonique ait été prouvée. De plus, il dispose d'une bonne biodisponibilité intraoculaire, même en cas d'utilisation *per os* et à une posologie « rhumatologique » de 0,3 mg/kg par semaine, dont les effets secondaires sont connus, peu sévères et réversibles. C'est pourquoi le méthotrexate est classiquement indiqué en première intention dans les cas d'uvéites corticodépendantes ou résistantes associées à la sarcoïdose. Même si le méthotrexate s'avère un traitement remarquable, son efficacité doit être encore démontrée dans ce contexte. Dans cet objectif, nous proposons actuellement l'essai thérapeutique multicentrique national UVEXATE visant à déterminer l'effet d'épargne cortisonique du méthotrexate dans le traitement des uvéites associées à la sarcoïdose.

ANTI-TNFα

Parmi les anti-TNF α, seul l'infliximab (anticorps monoclonal chimérique administré par voie intraveineuse) a fait la preuve de son efficacité dans un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, chez des malades atteints de sarcoïdose pulmonaire.

En cas d'atteinte oculaire, il semble que l'infliximab soit également efficace à la posologie de 5 mg/kg, si on en juge par les observations isolées ou séries de malades ne rapportant que des succès thérapeutiques [99-101]. Chez ces malades atteints de sarcoïdose oculaire réfractaire, l'infliximab intervenait en traitement de dernière ligne. C'est d'ailleurs dans cette indication que sa prescription est actuellement recommandée chez les patients ayant une sarcoïdose d'expression oculaire. Enfin, l'adalimumab, dernier anticorps anti-TNFα à avoir obtenu une AMM, pourrait avoir la même efficacité dans cette indication ophtalmologique.

Comme pour la sarcoïdose d'expression pulmonaire, les récepteurs solubles au TNF (étanercept) n'ont pas démontré de supério-

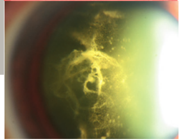


rité par rapport au placebo dans le traitement des uvéites associées à la sarcoïdose [102]. De ce fait, les récepteurs solubles au TNF n'ont pas de place dans le traitement de la sarcoïdose, quelle que soit sa localisation.

Bibliographie

[1] Sharma OP. Sarcoidosis. *Dis Mon* 1990, *36* : 469-535.
[2] Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983, *5* : 124-156.
[3] Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002, *8* : 424-428.
[4] Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990, *7* : 50-57.
[5] Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005, *20* : 177-182.
[6] Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, *160* : 736-755.
[7] Siltzbach LE *et al*. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974, *57* : 847-852.
[8] Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997, *336* : 1224-1234.
[9] Brewerton DA *et al*. HLA antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1977, *27* : 227-229.
[10] Sato H et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, 27 : 406-412.
[11] Rybicki BA *et al*. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet* 2005, *77* : 491-499.
[12] Rybicki BA *et al*. Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun* 2007, *8* : 379-386.
[13] James DG, Williams WJ. Kveim-Siltzbach test revisited. *Sarcoidosis* 1991, *8* : 6-9.
[14] Prezant DJ *et al*. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999, *116* : 1183-1193.
[15] Eishi Y *et al*. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002, *40* : 198-204.
[16] Dubaniewicz A *et al*. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2006, *44* : 3448-3451.
[17] Hajizadeh R *et al*. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2007, *27* : 445-454.
[18] Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000, *12* : 71-76.
[16] Silver RF, Crystal RG, Moller DR. Limited heterogeneity of biased T-cell receptor V beta gene usage in lung but not blood T cells in active pulmonary sarcoidosis. *Immunology* 1996, *88* : 516-523.
[20] Miyara M *et al*. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006, *203* : 359-370.
[21] Henry MT *et al*. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002, *20* : 1220-1227.
[22] Fireman E *et al*. Induced sputum-retrieved matrix metalloproteinase 9 and tissue metalloproteinase inhibitor 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol* 2002, *130* : 331-337.
[23] Prasse A *et al*. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, *173* : 781-792.
[24] Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001, *32* : 56s-68s.
[25] Saraux H. [Ocular manifestations in sarcoidosis.] *Ann Med Interne (Paris)* 1984, *135* : 109-112.
[26] Crick RP, Hoyle C, Smellie H. The eyes in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1961, *45* : 461-481.
[27] James DG, Neville E, Langley DA. Ocular sarcoidosis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976, *96* : 133-139.
[28] Obenauf CD *et al*. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 648-655.
[29] Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 297-301.
[30] Karma A, Huhti E, Poukkula A. Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 467-472.
[31] Badelon I, Chaine G. [Eye manifestations of sarcoidosis]. *Rev Prat* 1994, *44* : 2042-2045.
[32] Rothova A, Alberts C, Glasius E *et al*. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989, *72* : 287-296.
[33] Evans M *et al*. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology* 2007, *114* : 325-333.
[34] Khanna A, Sidhu U, Bajwa G *et al*. Pattern of ocular manifestations in patients with sarcoidosis in developing countries. *Acta Ophthalmol Scand* 2007, *85* : 609-612.
[35] Bradley D *et al*. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002, *23* : 543-548.
[36] Dana MR *et al*. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 1996, *103* : 1846-1853.
[37] Razavi S *et al*. Les atteintes du segment postérieur au cours de la sarcoïdose. *J Fr Ophtalmol* 1999, *22* : 110-121.
[38] Landers PH. Vitreous lesions observed in Boeck's sarcoid. *Am J Ophthalmol* 1949, *32* : 1740.
[39] Smith JA, Foster CS. Sarcoidosis and its ocular manifestations. *Int Ophthalmol Clin* 1996, *36* : 109-125.
[40] Gould H, Kaufman HE. Sarcoid of the fundus. *Arch Ophthalmol* 1961, *65* : 453-456.
[41] Regan CD, Foster CS. Retinal vascular diseases: clinical presentation and diagnosis. *Int Ophthalmol Clin* 1986, *26* : 25-53.
[42] Spalton DJ, Sanders MD. Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1981, *65* : 348-358.
[43] Campo RV, Aaberg TM. Choroidal granuloma in sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1984, *97* : 419-427.
[44] Fajnkuchen F *et al*. [Retinal vascularization in sarcoidosis.] *Presse Méd* 2000, *29* : 1801-1806.
[45] Abad S *et al*. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: a study of thirty-seven patients. *Arthritis Rheum* 2004, *51* : 974-982.
[46] Vrabec TR *et al*. Taches de bougie. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1712-1721.
[47] Geggel HS, Mensher JH. Cicatricial conjunctivitis in sarcoidosis: recognition and treatment. *Ann Ophthalmol* 1989, *21* : 92-94.
[48] Mavrikakis I, Rootman J. Diverse clinical presentations of orbital sarcoid. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 769-775.
[49] Harris GJ, Williams GA, Clarke GP. Sarcoidosis of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1198-1201.
[50] Collison JM, Miller NR, Green WR. Involvement of orbital tissues by sarcoid. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 302-307.
[51] Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997, *18* : 755-785.
[52] Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994, *61* : 219-225.
[53] Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med* 1973, *78* : 65-71.
[54] Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003, *97* : 978-982.
[55] Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007, *28* : 83-101.
[56] Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978, *58* : 1204-1211.

[57] Vignaux O *et al*. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest* 2002, *122* : 1895-1901.
[58] Dhote R, Vignaux O, Blanche P *et al*. Apport de l'IRM dans l'exploration de l'atteinte cardiaque au cours de la sarcoïdose. *Rev Méd Interne* 2003, *24* : 151-157.
[59] Chapelon-Abric C *et al*. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004, *83* : 315-334.
[60] Sharma OP, Sharma AM. Sarcoidosis of the nervous system. A clinical approach. *Arch Intern Med* 1991, *151* : 1317-1321.
[61] Hoitsma E *et al*. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004, *3* : 397-407.
[62] James DG, Sherlock S. Sarcoidosis of the liver. *Sarcoidosis* 1994, *11* : 2-6.
[63] Kataria YP, Whitcomb ME. Splenomegaly in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1980, *140* : 35-37.
[64] Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000, *6* : 442-447.
[65] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007, *357* : 2153-2165.
[66] Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005, *60* : 565-582.
[67] Dawson WB, Muller NL. High-resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR* 1990, *11* : 423-429.
[68] Hunninghake GW *et al*. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999, *16* : 149-173.
[69] Kaiser PK *et al*. Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 499-505.
[70] Sulavik SB *et al*. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990, *31* : 1909-1914.
[71] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003, *361*(9363) : 1111-1118.
[72] Nishiyama Y *et al*. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006, *47* : 1571-1576.
[73] Seve P *et al*. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of sarcoidosis in patients with unexplained chronic uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, *17* : 179-184.
[74] Abad S, Seve P, Dhote R *et al*. Uvéites et médecine interne : stratégies diagnostique et thérapeutique. *Rev Méd Interne* 2009, *30* : 492-500.
[75] Kawaguchi T *et al*. Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients. *Jpn J Ophthalmol* 2007, *51* : 121-126.
[76] Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009, *17* : 160-169.
[77] Hoover DL, Khan JA, Giangiacomo J. Pediatric ocular sarcoidosis. *Surv Ophthalmol* 1986, *30* : 215-228.
[78] Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 110-116.
[79] Dufier J-L, Yi E, Tiret A *et al*. Atteintes oculaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'enfant. *Rev Prat* 1994, *44* : 2573-2576.
[80] Valeyre D. Traitement de la sarcoïdose. *Rev Prat* 1994, *44* : 2059-20563.
[81] Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999, *115* : 1158-11565.
[82] Gibson GJ *et al*. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996, *51* : 238-247.
[83] Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991, *35* : 369-385.
[84] Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008, *335* : 26-33.
[85] Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002, *8* : 464-469.
[86] Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000, *17* : 60-66.
[87] Pacheco Y *et al*. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985, *2* : 107-113.
[88] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003, *124* : 2023-2026.
[89] Wyser CP *et al*. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, *156* : 1371-1376.
[90] Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004, *21* : 43-48.
[91] Kouba DJ *et al*. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003, *148* : 147-148.
[92] Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006, *21* : 281-285.
[93] Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009, *72* : 337-340.
[94] Samson CM *et al*. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001, *108* : 1134-1139.
[95] Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 111-118.
[96] Baker KB *et al*. Retention time for corticosteroid-sparing systemic immunosuppressive agents in patients with inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 1481-1485.
[97] Wakefield D, McCluskey P. Cyclosporine: a therapy in inflammatory eye disease. *J Ocul Pharmacol* 1991, *7* : 221-226.
[98] Bhat P *et al*. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, *17* : 185-190.
[99] Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005, *43* : 7-11.
[100] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005, *127* : 1064-1071.
[101] Roberts SD *et al*. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003, *124* : 2028-2031.
[102] Baughman RP *et al*. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005, *128* : 1062-1047.



CHAPITRE 29

Maladie de Behçet

M. STREHO, A. AOUBA

La maladie de Behçet est une affection inflammatoire systémique idiopathique caractérisée par une inflammation intraoculaire, des ulcérations orales et génitales, des lésions cutanées ainsi que de nombreuses autres atteintes viscérales [1]. Elle peut concerner quasiment tous les organes et est actuellement classée au sein des vascularites primitives non nécrosantes [2, 3]. En effet, la quasi-totalité de ses manifestations résultent d'un processus inflammatoire vasculaire, dont l'évolution est chronique, alternant des phases d'exacerbation et des phases de quiescence spontanées, et pouvant compromettre sévèrement le pronostic fonctionnel et vital.

Cette affection aurait été décrite pour la première fois par Hippocrate (460-377 av. J.-C.) [4]. Elle a été redécouverte de par ses différentes manifestations cardinales indépendamment par plusieurs médecins dans les années trente (Gilbert en 1920, Planner en 1922, Shigeta en 1924, Adamantiades en 1931, Dascoupoulos en 1932, Whitwell en 1934 et Behçet en 1937). Elle doit finalement sa dénomination la plus communément usitée au dermatologue turc Hulusi Behçet à partir d'une description précise et consensuelle en 1937 à Istanbul [5]. La description princeps comportait la triade : aphtes buccaux, ulcères génitaux et uvéite à hypopion.

Cette maladie est parfois retrouvée sous ses autres appellations de maladie d'Adamantiades ou d'Adamantiades-Behçet. La polémique sur la dénomination de cette affection porte aussi sur sa nosologie : doit-on parler de « maladie de Behçet » ou de « syndrome de Behçet » ? Pour certains auteurs, il s'agit d'une maladie avec ses atteintes spécifiques propres. Pour d'autres, il s'agit plutôt d'un syndrome, compte tenu de sa pathogénie encore inconnue, de l'absence de test diagnostique et d'une grande variabilité de prévalence et d'incidence selon la région géographique.

Une autre controverse se rapportant à cette affection protéiforme concerne son diagnostic qui, en l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques, ne repose que sur des classifications à partir de critères cliniques, dont plus d'une vingtaine a été édictée. Finalement, cette affection étant actuellement reconnue et classée comme une vascularite, de laquelle procèdent ses différentes atteintes organiques, partageant donc un mécanisme commun, il apparaît actuellement plus logique de garder la dénomination de « maladie de Behçet », la plus utilisée, au moins dans la littérature française.

Les mécanismes pathogéniques de cette affection, bien qu'encore mal connus, impliquent des facteurs intriqués immunogénétiques et environnementaux très originaux, qui justifient son individualisation comme une maladie à part entière comme l'attestent ses caractères épidémiologiques.

Épidémiologie

PRÉVALENCE

La maladie de Behçet a une répartition quasiment ubiquitaire avec, toutefois, une distribution géographique singulière, sa prévalence étant maximale dans les pays du bassin méditerranéen et l'Asie, notamment le long de l'ancienne route de la soie allant du bassin méditerranéen à l'Extrême-Orient, incluant notamment l'Irak, le Japon et, surtout, la Turquie, où la prévalence est estimée entre un pour 10 000 et un pour 1 000 habitants (tableau 29-I) [6-8].

À l'opposé, cette maladie est virtuellement inexistante chez les Indiens d'Amérique et très rare au sud de l'équateur. Sa prévalence est également très faible dans les populations noires africaines.

En Europe, la maladie de Behçet touche surtout les populations vivant entre 30° et 45° de latitude nord, avec un gradient croissant nord-sud, la prévalence allant de 0,5 à 7,5 pour 100 000 habitants respectivement au Royaume-Uni et en Espagne [9, 10].

L'étude de la prévalence de la maladie dans les populations migrantes montre le rôle interactif des facteurs environnementaux et génétiques — risque de maladie de Behçet plus faible chez les populations turques ayant émigré en Allemagne qu'en Turquie ; prévalence moindre dans la population japonaise vivant aux États-Unis et à Hawaï par rapport au Japon [11, 12]. Pour Kötter *et al.*, il n'y aurait pas d'influence ethnique sur l'expression de la maladie de Behçet malgré la présence de 12 % d'antécédents familiaux dans les cas non caucasiens [13]. Cette expression semble varier selon le contexte géographique environnemental, les Turcs vivant en Allemagne présentant plus d'atteintes ophtalmiques et un sex-ratio homme/femme plus élevé que ceux vivant en Turquie.

RÔLE DES FACTEURS INDIVIDUELS

La maladie de Behçet concerne typiquement l'adulte jeune entre la deuxième et la quatrième décennie avec par ailleurs une prépondérance et une plus grande sévérité masculine observées dans le pourtour méditerranéen. Elle est plus rare chez les enfants, où l'atteinte oculaire apparaît moins fréquemment et où un antécédent familial de maladie de Behçet est plus souvent retrouvé [14]. Sa manifestation inaugurale est exceptionnelle après cinquante ans et doit faire considérer les diagnostics différentiels.

La maladie de Behçet est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme sur l'ancienne route de la soie dans sa région à forte prévalence [15]. Ailleurs, notamment en Europe occidentale et

aux États-Unis, ce rapport est inversé (prépondérance féminine de la maladie) [16].

Les formes cliniques varient également en fonction du sexe avec, chez les femmes, une plus grande fréquence des ulcères génitaux et de l'érythème noueux, et à l'inverse, chez les hommes, une plus grande fréquence des formes sévères, avec notamment des atteintes ophtalmiques, anévrysmales, thrombophlébitiques ou neurologiques [17]. De plus, la maladie de Behçet semble être plus agressive et sévère chez l'homme jeune en Turquie, au Japon, en Extrême-Orient et au Moyen-Orient.

Les formes familiales sont plus fréquemment observées dans les populations non européennes (jusqu'à 15 % en Corée du Sud) que dans les populations européennes (0 % à 4,5 %) [10]. De rares formes néonatales transitoires de maladie de Behçet ont également été décrites lorsque les mères en étaient atteintes [18].

Le sexe et l'âge sont des facteurs de risque indépendants de la maladie de Behçet.

Enfin, le HLA-B5, un des facteurs épidémiogénétiques impliqués dans la physiopathologie immunologique de la maladie, semble être un facteur de mauvais pronostic visuel.

LA MALADIE DE BEHÇET

Les mécanismes physiopathogéniques de la maladie et le rôle du HLA-B51 demeurent non élucidés.
Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques.
Quel que soit le système de classification utilisé, l'uvéite est l'un des critères essentiels de diagnostic et d'évaluation de la sévérité de la maladie.
L'uvéite n'est une manifestation inaugurale de la maladie que dans 10 % à 20 % des cas.
La présentation de l'uvéite est non granulomateuse.
Au début de la maladie, l'uvéite antérieure est plutôt aiguë et unilatérale, l'uvéite postérieure plutôt chronique et bilatérale.
Un traitement systémique comportant un immunosuppresseur est indiqué en cas d'uvéite postérieure.
Dans les formes les plus sévères, les anti-TNF peuvent être utilisés.
Une importante variabilité du pronostic oculaire est rapportée.
Si la prise en charge est précoce et la réponse thérapeutique adaptée, le pronostic oculaire peut être préservé.

Physiopathologie et étiopathogénie

La maladie de Behçet est une vascularite systémique, comportant des infiltrats de polynucléaires neutrophiles, une atteinte des cellules endothéliales et une nécrose fibrinoïde.

Cette vascularite prédomine aux veines, mais les artères sont également intéressées au même titre que les petits et gros vaisseaux, ce qui la distingue des autres vascularites.

L'étiologie de la maladie de Behçet reste à ce jour inconnue. Il s'agit d'un processus inflammatoire très probablement multifactoriel associant des facteurs immunogénétiques et environnementaux, au vu de ses caractéristiques épidémiologiques (tableau 29-II) [19].

Les mécanismes physiopathologiques évoqués dans cette pathologie sont complexes et font intervenir plusieurs facteurs probablement intriqués : prédispositions génétiques [20, 21], agents infectieux [22, 23], dérégulation du système immunitaire et des médiateurs de l'inflammation [12, 24, 25], protéines de réponse au choc thermique (HSP, *Heat Shock Proteins*) [26], stress oxydatif [27], lipides de peroxydation (LPO) [28], autres facteurs environnementaux.

D'autres facteurs pathogéniques secondaires, incriminés plus directement en rapport avec l'activation des processus immuno-inflammatoires, sont les complexes immuns circulants, le complément sérique, les protéines de la phase active de l'inflammation, la chimiotaxie lymphocytaire et la stimulation excessive de lymphocytes B [22-24].

Les rôles respectifs de l'environnement et des facteurs immunogénétiques dans l'hyper-réactivité des neutrophiles, phénomène pathogénique essentiel de la maladie de Behçet, restent à évaluer.

Tableau 29-I – Prévalence de la maladie de Behçet en fonction des pays.

Géographie		Prévalence de la maladie (pour 100 000 habitants)
Turquie		200 à 420
Japon		100
Asie		13,5 à 30
États-Unis		0,12 à 0,33
Allemagne	Population native allemande	0,42 à 0,55
	Population turque vivant en Allemagne	21
Grande-Bretagne		0,64
Espagne		7,5
Suisse		0,46
France	(Enfant de moins de 15 ans)	1/600 000

Tableau 29-II – Physiopathologie de la maladie de Behçet.

Génétique	Gènes HLA Classe I : HLA-B51, HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108, HLA-B5109, HLA-B51-DR5-DQw3, HLA-B5701 (UK) Gènes *TNFα* Gènes *MICA* ICAM-1 Facteur de coagulation V eNOS
Agents Infectieux	Agents incriminés : parvovirus B19, *Streptococcus* sp. (*S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivaris*), *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, HHV-6, hépatites A, B, C, E Protéines de réponse au choc thermique : HSP60, HSP65 αβ-crystallin
Autoantigènes	Antigène S rétinien
Système immunitaire	Réaction cellulaire (lymphocytes Th1/Th2, adénosine déaminase) Réaction humorale
Neutrophiles, monocytes, complément	Polynucléaires neutrophiles : myéloperoxydase (MPO), *Advanced Oxidation Protein Products* (AOPP) Monocytes Complément : C3, C4, C5
Cellules endothéliales et NO	Cellules endothéliales Oxyde nitrique (NO) Stress oxydatif : O_2^-, H_2O_2
Coagulation, fibrinolyse	Facteur V Leiden Prothrombine Activité hémostatique : complexe thrombine/antithrombine III, complexe plasmine/α_2-antiplasmine, thrombomoduline, prothrombine fragment 1+2 Homocystéine Endothéline 1 (ET-1)

TNFα, *Tumor Necrosis Factor α* ; MICA, *Major histocopatibility complex [MHC] class I Chain-related gene A* ; ICAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule 1* ; eNOS, *Endothelial Nitric Oxide Synthase* ; HSP, *Heat Shock Protein*.

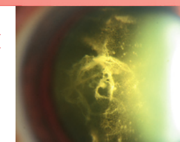


Tableau 29-III – Risque relatif de la maladie de Behçet dans une population HLA-B51.

Géographie	Risque relatif
Turquie	13,3
Japon	6,7
États-Unis	1,3

FACTEURS GÉNÉTIQUES

HLA-B51, « BEHÇETGÈNE » HYPOTHÉTIQUE

La notion de prédisposition génétique à la maladie de Behçet est confortée par l'association, maintenant bien établie pour tous les groupes ethniques, avec le polymorphisme du gène du système HLA de classe I, le HLA-B5, notamment ses sous-classes B51. Ce gène est situé sur le chromosome 6 (en 6p21). Les données récentes de la biologie moléculaire ont permis d'identifier vingt et un allèles de l'HLA-B51 : B*5101, B*5102, etc. Plusieurs études ont montré que le risque relatif de maladie de Behçet est le plus élevé avec l'allèle HLA-B5101 (sous-type majoritaire) et un peu moins avec HLA-B5102, comme l'haplotype B51-DR5-DQw3. Les autres allèles fortement impliqués sont les HLA-B5108 et HLA-B5109 [29]. Le sous-type B52 de l'HLA-B5, bien que ne différant que par deux acides aminés du HLA-B51, n'est pas associé à la maladie.

Le rôle du HLA-B51 est de participer à la présentation d'antigènes endogènes synthétisés par les lymphocytes T CD8$^+$ cytotoxiques. Il serait également impliqué dans la fonction des polynucléaires neutrophiles.

La question est de savoir si HLA-B51 est un marqueur de susceptibilité de la maladie ou plutôt un marqueur de sévérité ? Il semble s'agir essentiellement d'un marqueur de sévérité car, en effet, une plus forte association de HLA-B51 est retrouvée avec les uvéites postérieures et les atteintes du système nerveux central [9].

La distribution de la maladie dans le monde correspond également aux zones géographiques pour lesquelles la fréquence de l'antigène HLA-B51 est la plus élevée. Ainsi, l'épidémiologie de la maladie pourrait être surtout liée aux mouvements ancestraux de population en Eurasie, et non pas vraiment à ceux, plus récents, des commerçants de l'ancienne route de la soie. En tout état de cause, la fréquence de la maladie de Behçet dans une population suit celle du HLA-B51 ; l'association entre fréquence du HLA-B51 et maladie de Behçet est plus forte dans les populations d'origine turque (77 %) ou japonaise (57 %) que dans celle d'origine européenne (13 % à 59 % selon les pays) [30].

Le fragment peptidique dont la liaison à l'HLA-B51 déclencherait la maladie reste à identifier.

Cependant, le HLA-B51 ne peut être la cause unique de la maladie, car environ un tiers des patients atteints ne sont pas porteurs de cet antigène. Par ailleurs, le HLA-B51 est associé à un risque relatif variable de 3,8 à 12,4 selon l'origine ethnique du patient (tableau 29-III). Ce risque relatif serait maximal dans la population japonaise. Par contraste, la prévalence de l'antigène B51 parmi des patients irlandais atteints de maladie de Behçet n'était que de 25 %. Toutefois, dans cette population, la présence de l'HLA-B51 reste associée à un risque relatif de 6,3 pour la maladie. Les formes familiales de la maladie de Behçet sont cependant rares, bien qu'en Turquie, le risque d'observer la maladie dans la fratrie d'un patient est onze à cinquante-trois fois plus élevé que dans la population générale. Par ailleurs, dans une étude nationale japonaise, trente-cinq cas familiaux (dix-sept fratries) étaient identifiés, dont la majorité (60,9 %) étaient porteurs de l'allèle HLA-B51 [30].

Une association a aussi été retrouvée chez les patients caucasiens en Angleterre avec HLA-B5701 avec le même risque relatif que HLA-B51.

Pour toutes ces raisons, en dépit de la forte corrélation statistique entre la maladie de Behçet et le HLA-B51, la détermination de ce dernier ne peut intervenir dans la démarche diagnostique de la maladie, celui-ci étant retrouvé dans les populations témoins indemnes de cette affection avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 30 %. Cette corrélation, sans être ni nécessaire ni suffisante à la survenue de l'affection, a le mérite de témoigner indirectement du rôle d'un terrain immunitaire prédisposé, déterminé par des polymorphismes génétiques certainement multiples dont le HLA n'est qu'un des facteurs identifiés.

AUTRES

Parmi les multiples autres facteurs immunogénétiques potentiellement impliqués dans la pathogénie de cette affection, les candidats les plus crédibles sont certains polymorphismes de gènes intervenant soit dans la présentation antigénique, soit dans la modulation des fonctions des lymphocytes et aboutissant à l'hyperactivation des lymphocytes Tγδ et NK. Il s'agit essentiellement du gène *MICA* (*MHC class I Chain-related gene A* ; allèle MICA006), du gène du *Tap* (*Transporter associated with antigen processing*, codant des protéines qui régulent le trafic intracellulaire des antigènes aux molécules du MHC ; absence de l'allèle Tap1C) et du gène du TNFα (*Tumor Necrosis Factor*) dont les produits interfèrent avec la fonction des cellules Tγδ et NK, pour lesquelles la fonction cytotoxique est augmentée au cours de la maladie de Behçet [31-35]. MICA006 serait un facteur de risque supplémentaire de HLA-B51 [36] ; toutefois, l'existence d'une corrélation entre les différents allèles du HLA-B et du MICA et leur proximité sur le chromosome 6 (gènes contigus) font discuter de la réelle indépendance de leur influence dans la maladie de Behçet.

Une fréquence plus élevée de certains polymorphismes de molécules d'adhérence (ICAM, *Intercellular Adhesion Molecules*) a également été discutée. Les allèles de la pyrine — dont les mutations sont responsables de la maladie périodique ou fièvre familiale méditerranéenne — ont également été étudiés et certains polymorphismes seraient plus fréquents chez les patients que chez les témoins. Enfin, des recherches en cours étudient les allèles des récepteurs de la famille des KIR (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*) exprimés par les cellules Tγδ et par les cellules NK.

L'intrication de différents facteurs de prédisposition à la maladie est probable.

AGENTS INFECTIEUX

L'effet déclenchant d'un agent infectieux a été évoqué de longue date, nourrissant de nombreuses spéculations [37]. Cette hypothèse infectieuse tire sa première légitimité des singularités épidémiologiques, puis se fonde sur les caractéristiques immunologiques connues de la maladie de Behçet.

La distribution de la forte prévalence de la maladie selon l'ancienne route de la soie a conforté l'hypothèse d'une exposition à un agent infectieux propagé par les échanges commerciaux et les contacts de populations.

Les agents incriminés sont cependant nombreux : parvovirus B19, *Streptococcus* sp. (*S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, HHV-6 et hépatites A, B, C et E. Aucun agent n'a finalement pu être isolé de manière reproductible et fiable [38].

Certains nouveaux marqueurs sont potentiellement intéressants, comme l'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ou la protéine α-énolase.

L'infection par l'*herpes simplex virus* de type 1 présente de nombreuses similarités cliniques (ulcères génitaux, lésions cutanées et ophtalmiques) avec la maladie de Behçet, mais la fréquence du virus y est comparable au groupe témoin. De plus, l'effet d'un traitement antiherpétique est strictement sans effet sur une maladie de Behçet.

La famille des *Streptococcus* spp. est évoquée comme facteur déclenchant majeur. En effet, le point de départ clinique, la muqueuse buccale avec une modification de la flore bactérienne, est consensuel dans cette maladie. Chez les patients, les réactions cutanées et les réponses des cellules mononucléées périphériques à certains antigènes streptococciques sont augmentées en comparaison aux témoins. Par ailleurs, certains auteurs décrivent une amélioration clinique sur les symptômes articulaires et mucocutanés lors de l'association de la colchicine à une antibiothérapie à base de pénicilline [39].

Certains antigènes bactériens montrent des séquences communes avec les protéines de réponse au choc thermique (HSP, *Heat Shock Proteins*) exprimées en situation de stress ou de stimulation microbienne. Ainsi, la production d'anticorps anti-HSP à l'encontre des antigènes microbiens montre une réaction croisée avec les antigènes HSP humains dans la maladie de Behçet, qui recouvrirait alors un caractère de maladie auto-immune [40]. L'implication des HSP est par ailleurs démontrée par l'existence d'une réaction cellulaire B et T contre les HSP bactériennes et humaines observée dans les différents groupes ethniques dans la maladie de Behçet [23]. Les HSP jouent un rôle notamment dans les atteintes oculaires et mucocutanées sur les arguments suivants : existence d'une homologie moléculaire entre la HSP65 des streptocoques et la HSP60 rétinienne ; existence d'une prolifération de lymphocytes T périphériques contre les antigènes rétiniens ; présence de HSP60 et de lymphocytes TCR$\gamma\delta 6^+$ T4 dans les lésions cutanées ; présence de HSP65 dans les lésions cutanées d'érythème noueux ; la forte expression d'HSP stimulant l'expression du gène MICA ; déclenchement d'uvéite par injection sous-cutanée de peptide HSP en modélisation expérimentale animale.

En somme, il semblerait que la maladie de Behçet résulte d'une réaction immuno-inflammatoire disproportionnée et pérenne à des antigènes bactériens sur un terrain génétique prédisposé.

AUTOANTIGÈNES

Dans la maladie de Behçet, on observe une inflammation tissu-spécifique et organe-spécifique résultant d'une réaction immune anormale et/ou d'une réaction normale mais contre un autoantigène. Parmi les autoantigènes possiblement impliqués dans la pathogénie de la maladie, les candidats les plus pertinents seraient l'$\alpha\beta$-crystallin et l'antigène S rétinien.

L'$\alpha\beta$-crystallin est un antigène immunodominant lié au stress similaire aux HSP. On retrouve volontiers des anticorps anti-$\alpha\beta$-crystallin (IgG) dans le sérum et le liquide cérébrospinal de patients atteints de neuro-Behçet [41].

L'antigène S rétinien est localisé au niveau des photorécepteurs de la rétine. Il s'agit de l'autoantigène uvéitique le plus important. Il est couramment utilisé pour l'induction de modèles animaux expérimentaux d'uvéites. Le facteur déclenchant reste néanmoins inconnu. Le nombre des lymphocytes circulants serait prédictif de l'atteinte ophtalmique dans la maladie de Behçet [42].

RÔLE DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE ET HUMORALE

Les mécanismes impliqués seraient une augmentation des cytokines et de certains types lymphocytaires avec un déséquilibre de la voie Th1/Th2. Il est en effet observé une augmentation des populations lymphocytaires T activés ($CD4^+CD16^+$, $CD4^+CD56^+$, $CD8^+\alpha\beta^+$ et $CD8^+CD11b^+$) : l'invasion de la chambre antérieure par ces types lymphocytaires est un argument pour leur rôle pathogène dans la maladie de Behçet oculaire [43, 44].

L'augmentation des populations lymphocytaires Th1 est responsable d'une production accrue de cytokines essentiellement pro-inflammatoires, notamment les interleukines IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, le TNFα et l'interféron γ dans la maladie de Behçet. La diminution de leur taux est observée après l'instauration d'un traitement de la maladie [15].

Concernant les populations de lymphocytes Th2 (avec production d'IL-4 et d'IL-10), au contraire essentiellement dotées d'une médiation anti-inflammatoire, les résultats des études restent controversés et contradictoires.

Par ailleurs, l'adénosine déaminase (ADA) — qui est une enzyme nécessaire à la prolifération, la maturation et la différenciation des lymphocytes, tout particulièrement des lymphocytes T — montre un taux augmenté dans la maladie de Behçet comme dans toute maladie inflammatoire médiée par les lymphocytes T [45].

Certains auteurs considèrent la maladie de Behçet comme une maladie auto-immune à médiation humorale possiblement prédominante, du fait de la présence d'un taux élevé de complexes immuns circulants chez 60 % des patients atteints de maladie de Behçet [46-48].

Il existe une présence accrue d'anticorps anti-cellules endothéliales dans la maladie de Behçet, qu'il s'agisse ou non d'une forme clinique macrovasculaire. Cette agression humorale aurait pour témoin l'expression accrue d'ICAM-1 par les cellules endothéliales et de VCAM-1 par les cellules des parois vasculaires, leur taux diminuant nettement avec les traitements immunosuppresseurs.

RÔLES DES NEUTROPHILES

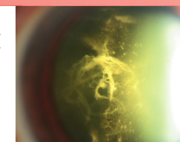
Les polynucléaires neutrophiles semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie de Behçet, avec augmentation du chimiotactisme, production d'oxygène actif et infiltration de sites inflammatoires. Le taux de myéloperoxydase (MPO), biomarqueur du stress oxydatif en rapport avec l'activité des neutrophiles, est également augmenté.

RÔLE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

La maladie de Behçet est caractérisée par une vascularite et une dysfonction des cellules endothéliales, dont l'agression est reflétée par un excès de production d'oxyde nitrique (NO) observé dans le sang, le liquide synovial mais également dans l'humeur aqueuse des patients, associé à l'activité de la maladie [49]. Par ailleurs, il est observé une association de la maladie de Behçet avec le polymorphisme Glu-Asp298 du gène codant la NO-synthase endothéliale (gène de susceptibilité). Le taux sérique du VEGF, médiateur de l'hyperproduction du NO, est également augmenté dans la maladie de Behçet et est notamment corrélé à l'atteinte ophtalmique [30].

RÔLE DES SYSTÈMES DE LA COAGULATION ET DE LA FIBRINOLYSE

Les phénomènes thrombotiques artériels et veineux sont une particularité de la maladie de Behçet, comme en témoignent les études retrouvant une activation du système de la coagulation associée à une activation compensatrice du processus de fibrinolyse (taux de complexe thrombine/antithrombine III, complexe plasmine/α_2-antiplasmine, thrombomoduline). Mais il semble évident que le *primum movens* de cette thrombophilie se rapporte surtout au contenant et non au contenu : l'activation des cellules endothéliales avec exposi-



tion de nombreux antigènes à la faveur du processus de vascularite constitue le lit d'une activation de la coagulation. La superposition des autres facteurs plus classiques de thrombophilie, tels que la mutation du facteur V Leiden ou l'hyperhomocystéinémie, est particulièrement rapportée comme facteur de surmorbidité thromboembolique au cours de la maladie de Behçet [50].

Par ailleurs et plus spécifiquement, l'endothéline 1 (ET-1) circulante, peptide vasoconstricteur impliqué dans l'ischémie rétinienne et les occlusions capillaires, aurait un rôle dans la survenue des occlusions veineuses rétiniennes avec manifestation ischémique. Le taux d'ET-1 et celui de l'homocystéine seraient corrélés à la sévérité de l'atteinte ophtalmique dans la maladie de Behçet [50, 51].

IMMUNO-HISTOPATHOLOGIE

Les analyses immuno-histochimiques des sites inflammatoires dans la maladie de Behçet montrent des lésions histopathologiques similaires dans tous les organes où, comme dans le sang périphérique, est retrouvée une participation du complexe immun circulant.

La lésion de base correspond à une vascularite ou périvascularite occlusive, nécrotique, non granulomateuse, portant autant sur les artérioles que les veinules, cette dualité étant caractéristique de la maladie. L'inflammation vasculaire est constituée d'une infiltration chronique par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles [52].

Plusieurs anomalies sont observées sur les polynucléaires neutrophiles des patients atteints de maladie de Behçet : augmentation du chimiotactisme, de la production de superoxyde et de médiateurs chimiques de l'inflammation avec une expression accrue de molécules d'adhérence [53]. Ainsi, les taux de TNFα, d'IL-1β et d'IL-8 locaux sont très significativement augmentés, avec pour corollaire une activation polyclonale des lymphocytes B et la formation de complexes immuns [54]. Cependant, l'aspect histopathologique de ces lésions varie avec l'évolution ; à la phase aiguë, l'infiltration est essentiellement leucocytoclasique, plus ou moins associée à une nécrose fibrinoïde ; au contraire, en période de chronicité ou de rémission, l'infiltrat devient presque purement lymphocytaire ; au stade ultime survient finalement une prolifération de collagène.

Les rôles de l'hyperactivité et du « *homing* » particulier des polynucléaires neutrophiles dans les lésions de la maladie de Behçet sont à souligner comme déterminants dans la pathogénie de cette maladie. Il s'agit d'un phénomène quasiment unique, bien compris notamment dans le processus uvéitique et qui explique la constitution de l'hypopion. Par ce rôle capital de l'activation des polynucléaires neutrophiles, un parallèle peut être dressé entre la maladie de Behçet et la fièvre méditerranéenne familiale, comme l'atteste l'utilisation commune de colchicine (antigranulocyte), celle-ci montrant une efficacité sur l'uvéite antérieure dans la maladie de Behçet ainsi que sur certaines de ses autres manifestations non ophtalmiques [55].

Au total, en dépit des décennies d'effort de recherches actives, l'étiologie de la maladie de Behçet reste incertaine. Le déclenchement à partir d'un agent infectieux d'une réaction dysimmunitaire disproportionnée à la faveur d'un contexte génétique particulier, dont notamment mais non exclusivement la présence du HLA-B51, reste une hypothèse d'actualité mais dont les mécanismes intimes restent à élucider.

Présentations cliniques

MANIFESTATIONS OCULAIRES

L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet fait partie des critères de classification de cette maladie.

L'inflammation intraoculaire peut être antérieure, postérieure ou totale, généralement bilatérale (tableau 29-IV).

L'uvéite est une des manifestations les plus fréquentes après l'aphtose buccale, son installation dans les deux à trois ans après cette dernière étant souvent le point d'appel du diagnostic de la maladie. Elle peut cependant être la manifestation inaugurale chez 10 % à 20 % des patients. Les atteintes ophtalmiques sont retrouvées dans plus de 50 % des cas, encore plus fréquemment chez l'homme (70 % à 90 %) que la femme. Elle est habituellement bilatérale (80 %) ou le devient rapidement. Dans les cas unilatéraux, l'atteinte de l'œil adelphe survient dans les deux ans. L'uvéite évolue par poussées successives, parfois explosives, ou sur un mode plus chronique, et peut concerner séparément ou concomitamment les segments antérieur et postérieur.

Chez les enfants et les hommes jeunes, l'atteinte ophtalmique est statistiquement plus sévère, avec un taux plus important d'atteinte maculaire et de décollement de rétine [56]. L'atteinte ophtalmique est par ailleurs plus fréquente au Japon et en Turquie [16].

L'atteinte initiale est plutôt antérieure et unilatérale, tandis que l'atteinte chronique est plutôt postérieure et bilatérale — d'où l'intérêt de la classification du SUN (cf. chapitre 5) distinguant les atteintes des différents segments oculaires (antérieur et/ou postérieur) dans l'optique d'une orientation des indications thérapeutiques et pronostiques [57].

UVÉITE ANTÉRIEURE

L'uvéite antérieure est rarement isolée (environ 10 % des cas), en règle non granulomateuse, se présentant comme une inflammation aiguë séro-fibrineuse mais à tendance fortement synéchiante.

Elle se manifeste par une rougeur douloureuse de l'œil, parfois soulignée par un hypopion qui est une caractéristique singulière de la maladie. Cet hypopion aseptique est retrouvé dans 35 % des cas mais est souvent fugace et peut être très minime et alors uniquement détecté en gonioscopie (fig. 29-1) [15]. Il serait par ailleurs plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Le tableau clinique réalisé est souvent frappant par l'inadéquation entre l'intensité des autres signes inflammatoires et l'hypopion.

La répétition des uvéites aiguës et leur chronicité conduisent à la constitution de synéchies antérieures ou iridocristalliniennes, une atrophie de l'iris et un risque de séclusion pupillaire avec crise aiguë hypertensive secondaire.

Tableau 29-IV – Fréquence de l'atteinte ophtalmique dans la maladie de Behçet.

Auteurs	Atteinte ophtalmique	Uvéite antérieure	Uvéite postérieure	Uvéite bilatérale
Mochizuki, 1991 [62] *n* = 3 316	69,1 %	59,7 %	54 %	
Imai, 1970 [63]			80 %	93,6 %
Filali-Ansary, 1999 [64] *n* = 162	40 %			
Ouazzani, 1995 [65]	75 %			

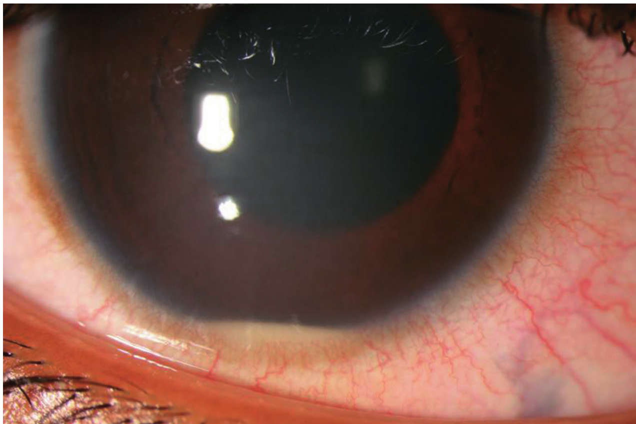


Fig. 29-1 ***Uvéite antérieure à hypopion au cours d'une maladie de Behçet.***

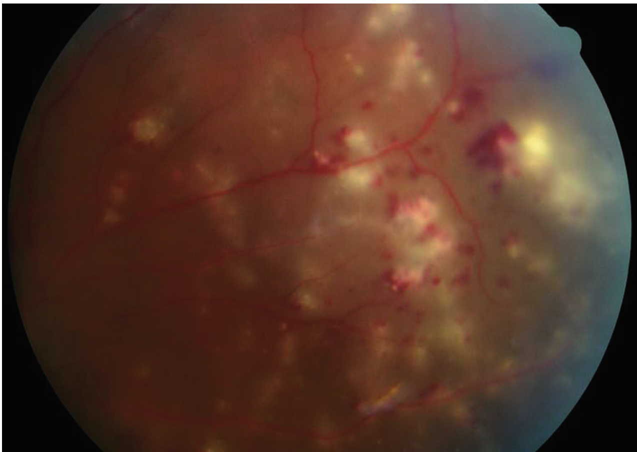


Fig. 29-2 ***Foyers nécrotico-hémorragiques au fond d'œil lors d'une uvéite postérieure au cours d'une maladie de Behçet.***

Cette inflammation antérieure peut être mesurée et quantifiée par le *laser flare-cell meter*.

Les patients atteints d'une uvéite liée à une maladie de Behçet présentent souvent une rupture chronique de la barrière hémato-aqueuse responsable d'une inflammation chronique [58].

UVÉITE POSTÉRIEURE

L'uvéite postérieure est la manifestation inflammatoire la plus fréquente et la plus grave, menaçant le pronostic visuel car elle réalise souvent une uvéopapillite avec périphlébite rétinienne occlusive (tableau 29-V). Une hyalite d'importance variée et des plages parfois multiples de rétinites hémorragiques peuvent s'y associer (fig. 29-2). De même, des vascularites artérielles relativement fréquentes, avec engainements inflammatoires, rétrécissements du calibre artériel et occlusions artérielles alourdissent le pronostic fonctionnel visuel. Le corollaire en est le développement de plages d'ischémie rétiniennes qui peuvent se compliquer de néovascularisation rétinienne avec risque d'hémorragie intravitréenne récidivante ou de glaucome néovasculaire (dans 6 % des cas) [59]. Par ailleurs, un œdème papillaire peut s'y associer, procédant d'un mécanisme inflammatoire ou ischémique (NOIAA), dont le caractère bilatéral pour ce dernier est lié à une hypertension intracrânienne elle-même secondaire à une thrombophlébite des sinus veineux du crâne [60, 61].

Après plusieurs poussées d'uvéite postérieure, l'inflammation disparaît en laissant au stade ultime une rétine atrophique, des vaisseaux déshabités, un nerf optique pâle et des altérations de l'épithélium pigmentaire.

VASCULARITE RÉTINIENNE

L'uvéite postérieure s'associe à des vascularites et des périvascularites rétiniennes (veineuses et artérielles), qui sont une autre spécificité très évocatrice du diagnostic de maladie de Behçet (fig. 29-3).

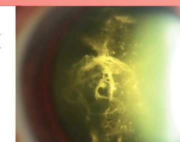
Les manifestations vaso-occlusives rétiniennes récidivantes qui en découlent conditionnent pour une très grande part le pronostic fonctionnel visuel de cette maladie.



Fig. 29-3 ***Foyers nécrotico-hémorragiques au fond d'œil lors d'une uvéite postérieure au cours d'une maladie de Behçet.***

Tableau 29-V – Fréquence de la maladie de Behçet dans différentes séries d'uvéites.

Auteurs	Pays	Fréquence parmi les uvéites postérieures
Chajek, 1975 [66]	États-Unis	0,2 %-0,4 %
Tugal-Tutkun, 2004 [16]	États-Unis	0,7 % (uvéites de l'enfant de moins de 16 ans)
Binisti, 1999 [67]	France	5 %
Levecq, 1999 [68]	Belgique	5,5 %
Islam, 2002 [69]	Arabie Saoudite	6,5 %
Shimizu, 1974 [1]	Japon	20 %
Ouazzani, 1995 [65]	Maroc	24 %
Barra, 1991 [70]	Brésil	2 % toutes uvéites
Yang, 2005 [71]	Chine	16,5 % (panuvéites)



MANIFESTATIONS EXTRAOCULAIRES

Les manifestations extraoculaires de la maladie de Behçet sont résumées dans les tableaux 29-VI et 29-VII.

APHTES BUCCAUX

Les aphtes peuvent concerner l'ensemble de la cavité buccale et sont le seul critère majeur pour la classification de 1990, pour laquelle leur présence est indispensable. Ils sont souvent le signe inaugural de la maladie et peuvent précéder les autres symptômes de plusieurs années. Les aphtes buccaux siègent généralement à la muqueuse labiale, gingivale, à la langue, à la face interne des joues et, plus rarement, au palais, aux amygdales et à l'oropharynx. La lésion élémentaire est représentée par une ulcération douloureuse à fond purulent jaunâtre, entouré d'un halo d'érythème, dont la taille varie de quelques millimètres à 1 cm de diamètre (fig. 29-4). Ces aphtes cicatrisent sans séquelles. On peut,

Tableau 29-VI – Manifestations cliniques extraoculaires au cours de la maladie de Behçet.

Aphtes buccaux	Fréquemment la première manifestation universelle de la maladie, récurrente, au moins 3 poussées par an Ne peuvent être distingués cliniquement d'ulcération aphteuse Unique ou multiples, très douloureux Tendance à grossir, pseudomembrane blanc grisâtre, fibrine centrale jaunâtre (nécrotique) Localisation antérieure la plus fréquente (muqueuse buccale, vestibule, gencives, langue, lèvres), postérieure moins fréquente (palais dur, palais mou, amygdale, uvule, pharynx postérieur) *Aphte mineur* : le plus commun, 1 à 5 en nombre, petit (< 1 cm), superficiel, modérément douloureux, guérit spontanément en 4 à 14 jours sans cicatrice *Aphte majeur* : moins commun, 1 à 10 en nombre, large (> 1 cm), profond, très douloureux, invalidant, guérit en 2 à 6 semaines en laissant des cicatrices *Ulcère herpétiforme* : le moins commun, récurrence de nombreux petits ulcères douloureux, 2 à 3 mm, plus ou moins coalescents
Lésions cutanées	Érythème noueux : atteinte cutanée la plus fréquente chez la femme (2 cas sur 3), surtout sur la face antérieure des jambes, cheville, sur la face, bras et les fesses, apparaissant comme un nodule rouge avec induration sous-cutanée et sensibilité, pouvant s'ulcérer, tendant à involuer en 10 à 14 jours sans cicatrice mais laissant une hyperpigmentation Pseudo-folliculites disséminées et récurrentes, éruptions papulo-vésiculo-pustules, éruptions acnéiformes (non lié à la corticothérapie), lésion de pseudo-érythème multiforme, thrombophlébite, vasculite nécrosante bulleuse, parfois purpura palpable ou lésion de pseudo-pyoderma gangrosum
Ulcères génitaux	Sur le scrotum et le pénis chez l'homme, sur les petites et grandes lèvres, sur la vulve, le vagin et le col chez la femme, pouvant entraîner une dyspareunie (souvent prémenstruelle) Ulcères anaux et sur l'aine pouvant exister dans les deux sexes Les ulcères génitaux sont plus larges, plus profonds, plus à l'emporte-pièce que les ulcères buccaux mais entraînent moins de récidive, typiquement 2 à 3 poussées par an Souvent douloureux, rarement asymptomatiques, guérissant avec une cicatrice blanche ou pigmentée
Manifestations articulaires	Épanchement synovial avec chaleur et rougeur, dans 50 % à 90 % des cas résolutif en 2 à 4 semaines Monoarthrite ou oligoarthrite, rarement polyarthrite, transitoire, courte, séronégative, épisodique, non destructrice et non migrante, caractérisée par une inflammation non spécifique Touche les grosses articulations essentiellement, comme genou, cheville, poignet, épaule, IPP et MCP Les atteintes axiales sont rares, pas d'atteinte destructrice et les arthrites érosives sont rares Symptômes et signes : arthralgie, sensibilité, gonflement, rougeur, impotence fonctionnelle, chaleur, dérouillage matinal
Atteinte audiovestibulaire	Atteinte de l'oreille interne, cochléaire, périphérie « vestibulaire », surdité, acouphène, vertige, hypoacousie uni- ou bilatérale (perte à l'audiogramme dans les fréquences basses et élevées), trouble de l'équilibre orthostatique
Atteinte thoracique	Anévrysme de l'aorte et des artères pulmonaires, infarctus et hémorragie, épanchement pleural, embolie pulmonaire, ulcères trachéobronchiques, pneumonie, médiastinite, fibrose pulmonaire, fistule artériobronchique, lymphadénopathies hilaires, médiastinales et atélectasies Symptômes : hémoptysie, toux, dyspnée, douleur pleurale
Atteintes gastro-intestinales	Lésions ulcérées (iléon terminal, cæcum) dans 50 % des cas, parfois œsophagite et gastrite Symptômes : anorexie, dysphagie, dyspepsie, vomissements, aérophagie, inconfort abdominal, distension et douleur abdominale, trouble du transit, constipation, diarrhées (parfois diarrhées sanglantes, méléna) Perforation pouvant survenir et malabsorption fréquente [à différencier des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de la maladie de Whipple]
Atteintes vasculaires	Thrombophlébite oblitérante superficielle et profonde des extrémités, varices, embolies, infarctus et hémorragie Atteintes veineuses plus fréquentes qu'artérielles Possibilité de thrombose des vaisseaux de gros calibres : veine cave supérieure et inférieure ; parfois, anévrysme de l'aorte, carotide, poplitée, occlusion de l'artère radiale, thrombose des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), mésentérique, pulmonaire, iliaque, rénale
Atteintes cardiaques	Atteintes des artères coronaires, infarctus du myocarde, endocardite, myocardite, péricardite, aortite, valvulopathie (insuffisance aortique, mitrale), thrombose intracardiaque, fibrose endomyocardique, troubles du rythme
Atteintes rénales	Hématurie microscopique, protéinurie (microalbuminurie) avec fonction rénale conservée ou vasculite à ANCA rapidement progressive, glomérulonéphrite proliférante (focale, segmentaire ou sclérosante, diffuse ou mésangiale), néphrite à IgA, thrombose de la veine rénale, amylose, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
Atteintes génito-urinaires	Inflammation des testicules, épididymite, orchyépidimite (rare), urétrite (très rare), cystite, trouble de l'érection
Atteintes du système nerveux central	5 % à 10 % des patients Atteintes parenchymateuses focales ou multifocales, atteinte du système nerveux central et périphérique (douleur, picotements, engourdissement dans les pieds et mains), manifestations motrices et sensitives, céphalées (le plus fréquent), hémiparésie, trouble du comportement, raideur de la nuque, signes pyramidaux et extrapyramidaux, ataxie cérébelleuse, thrombose veineuse cérébrale, thrombose du sinus veineux, paralysie des paires crâniennes, neuropathie périphérique, perte de connaissance, hypertension intracrânienne bénigne, lésions de la moelle épinière, méningite stérile, méningoencéphalite chronique, pseudo-sclérose en plaques, syndrome confusionnel, myélite aiguë, anévrysme, accident vasculaire cérébral, pseudo-tumeur cérébrale
Atteintes psychiatriques	Trouble du caractère, agressivité, anxiété, dépression, démence, déficit cognitif, trouble de la mémoire, trouble de l'acquisition, trouble de la personnalité, trouble de l'attention, désordre bipolaire et chorée

Tableau 29-VII – Formes syndromiques compliqués de la maladie de Behçet.

Angio-Behçet	Thrombophlébites sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), caves inférieures ou supérieures, ou des sinus duraux, rares mais de mauvais pronostic Atteintes artérielles à type de thromboses ou de pseudoanévrysmes (aphtes artériels) aux membres inférieurs, sur l'aorte et sur le réseau pulmonaire Association fréquente de thromboses artérielles et veineuses et, parfois, d'anévrysmes artériels multiples (syndrome de Hughes-Stovin) Atteintes cardiaques exceptionnelles pouvant toucher les trois tuniques, le réseau coronaire, endocardite et fibrose endomyocardique
Neuro-Behçet	Céphalées chroniques (correspondant parfois à des réactions méningées *a minima* isolées et sans caractère de gravité) Atteintes parenchymateuses possibles sur l'ensemble du névraxe avec une prédilection pour le tronc cérébral Thrombophlébites cérébrales avec hypertension intracrânienne Angéites cérébrales, exceptionnelles, réalisant un tableau d'accident vasculaire cérébral
Entéro-Behçet	Lésions aphteuses peuvent concerner l'ensemble du tube digestif Différenciation parfois difficile avec une maladie de Crohn : diarrhées glairo-sanguinolentes, ulcérations aphtoïdes, lésions segmentaires érythémato-inflammatoires transmurales avec possible fistule iléo-cæcale

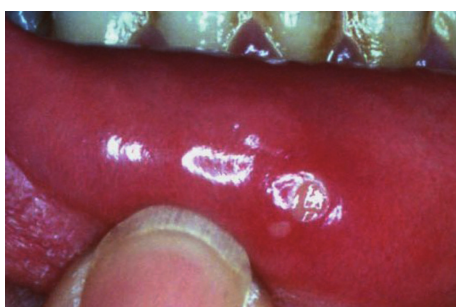


Fig. 29-4 ***Image d'aphte labial.***
(Avec l'aimable autorisation du Dr C. Pagnoux).

en théorie, les différencier des aphtes communs par leur localisation, leur nombre, leur récurrence et leur aspect. En pratique clinique, en l'absence d'une expertise stomatologique et en dehors du critère de fréquence exigé par la dite classification, ils n'ont aucune caractéristique distinctive de taille, de nombre ni de siège et guérissent généralement sans laisser de cicatrice en sept à quinze jours [19]. Ces aphtes peuvent être tellement douloureux et fréquents qu'ils entraînent une importante dysphagie. Par ailleurs, leur survenue peut être favorisée par certains aliments, revêtir un caractère partiellement cataménial ou se confondre avec un herpès buccal récurrent dans sa forme pseudo-herpétiforme. Les fumeurs exacerbent le nombre d'aphtes lors du sevrage, d'où l'utilisation de patch à base de nicotine lors du sevrage tabagique dans la maladie de Behçet [72].

En général, les aphtes précèdent le début des atteintes ophtalmiques, du système nerveux central et des autres organes.

APHTES GÉNITAUX

Il s'agit de la deuxième manifestation la plus fréquente. Ils sont rapportés dans 72 % à 94 % des cas, siégeant préférentiellement chez les hommes sur les bourses, rarement sur la verge [18]. La possibilité d'une atteinte urétrale dans la maladie de Behçet est discutée et serait, le cas échéant, très rare. Chez la femme, ils siègent sur la vulve, la muqueuse vaginale ou cervicale, pouvant être soit responsable de dyspareunie entravant fortement la qualité de vie, constituant alors fréquemment un motif de consultation, soit au contraire quasiment indolore. Ils sont habituellement plus larges et plus profonds que les aphtes buccaux. Ils guérissent en laissant souvent des lésions cicatricielles constituant un élément capital du diagnostic rétrospectif quand leur fréquence est faible.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

On retrouve des lésions cutanées dans 80 % des maladies de Behçet. Elles comprennent : la pseudofolliculite, dont la lésion élémentaire correspond à une pustule non centrée par un poil (à la différence de la folliculite qui correspond à l'infection d'un follicule pileux) généralement située sur le tronc, à la poitrine et aux cuisses (fig. 29-5) ; les lésions papulopustuleuses acnéiformes (non différenciable de l'acné commune mais survenant en dehors de la période pubertaire ou de toute prise de corticoïdes) ; l'érythème noueux. Des aphtes cutanés accompagnant les aphtes génitaux sont parfois observés dans les plis inguinaux, le périnée ou dans la région péri-anale. Enfin, le pyoderma gangrosum est, bien que rarement, rapporté comme manifestation de la maladie de Behçet.



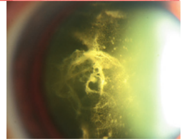
Fig. 29-5 ***Lésion de pseudo-folliculite au cours d'une maladie de Behçet.***
(Avec l'aimable autorisation du Dr C. Pagnoux).

TEST PATHERGIQUE

Le test pathergique consiste en la provocation dans les vingt-quatre à quarante-huit heures d'une lésion papulopustuleuse réactionnelle d'une piqûre réalisée à la face antérieure de l'avant-bras à l'aide d'une aiguille ; il est la traduction de l'hyper-réactivité cutanée. L'intérêt diagnostique de ce test comme sa sensibilité et sa spécificité sont très discutés, ces paramètres étant très variables selon les groupes ethniques et les techniques de réalisation.

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Les manifestations articulaires sont fréquentes, rapportées dans à peu près deux tiers des cas, et constituent parfois le signe inaugural de la maladie. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'arthral-



gies, parfois d'oligoarthrites asymétriques des grosses articulations (genoux, chevilles et poignets), typiquement non érosives et non déformantes [18]. Une controverse persiste quant à l'appartenance des manifestations sacro-iliaques à la maladie de Behçet ; celles-ci doivent le cas échéant faire rechercher une authentique spondylarthrite ankylosante dont l'association à la maladie de Behçet chez des sujets HLA-B27 est discutée, ces deux entités partageant les mêmes zones géographiques de forte prévalence [73]. Des myalgies proximales et des myosites vraies sont rarement décrites, celles-ci pouvant au contraire rendre le diagnostic plus difficile.

MANIFESTATIONS ARTÉRIOVEINEUSES ET CARDIAQUES

Les thrombophlébites superficielles et profondes sont particulièrement communes et prédominent aux membres inférieurs ; leur caractéristique est d'être volontiers extensives mais très peu emboligènes du fait d'une forte adhérence pariétale vasculaire, la vascularite locale en étant l'élément étiologique essentiel [19].

Les atteintes veineuses de siège atypique ou artérielles, heureusement plus rares, décrivent une forme clinique dénommée vasculo-Behçet, ou encore angio-Behçet, dont le pronostic est beaucoup plus sévère. Il s'agit des thrombophlébites sus-hépatiques réalisant un syndrome de Budd-Chiari, de thrombophlébites des veines caves inférieures ou supérieures ou encore de l'atteinte des sinus duraux, se traduisant respectivement par des degrés divers de tableaux d'insuffisance hépatique ou de tableaux neurologiques.

Les atteintes artérielles peuvent constituer des thromboses ou des pseudoanévrysmes, notamment aux membres inférieurs, sur l'aorte et sur le réseau pulmonaire (syndrome de Hughes-Stovin). La singularité des manifestations vasculaires de cette maladie est l'association relativement fréquente de thromboses ou anévrysmes artériels et veineux, qui peuvent être multiples. Par ailleurs, la forte propension à la récidive des lésions anévrysmales est à souligner, à la faveur notamment de gestes invasifs iatrogènes (ponction ou cathétérisme artériel, biopsie pulmonaire, anastomose prothétique artérielle…), avec alors un grand risque de rupture.

Les atteintes cardiaques peuvent concerner les trois tuniques mais aussi le réseau coronaire (infarctus myocardique), mais elles restent exceptionnelles. L'endocardite persistante peut être responsable d'une fibrose endomyocardique et souvent de thrombose endocavitaire [19].

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Mises à part les céphalées, assez fréquentes, parfois associées à des réactions méningées bénignes, les atteintes neurologiques concernent 5 % à 10 % des patients et sont décrites sous le nom de neuro-Behçet [74]. Elles sont réputées être de mauvais pronostic et montrent une évolution par aggravation progressive ou par récidives en l'absence de traitement adapté. Elles procèdent par des mécanismes vasculaires artériels (paralysies oculomotrices et accident vasculaire ischémique), inflammatoires parenchymateux, possibles sur l'ensemble du névraxe mais avec une nette prédilection pour le tronc cérébral (rhombencéphalite, méningoencéphalite, myélite…), ou hypertensifs par thrombose veineuse (hypertension intracrânienne, céphalées chroniques, troubles de la personnalité, troubles anxiodépressifs…) [19].

Parmi les manifestations neuro-ophtalmologiques de la maladie de Behçet, l'atteinte du nerf optique serait la plus fréquente : il s'agit principalement d'une neuropathie optique évoluant sur un mode chronique vers l'atrophie optique. Celle-ci serait secondaire à l'occlusion de petits vaisseaux nourriciers du nerf optique.

MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES

Des ulcérations superficielles peuvent survenir à différents étages du tube digestif. Plus rarement elles peuvent être transmurales et fistuleuses, notamment dans la région iléo-colique, simulant une maladie de Crohn et correspondant alors au tableau d'entéro-Behçet.

AUTRES MANIFESTATIONS

Une orchite, associée ou non à une épididymite, n'est pas rare et évolue souvent par poussées [18]. L'atteinte rénale (néphropathies vasculaires et interstitielles chroniques, néphropathies amyloïdes) et les neuropathies périphériques sont exceptionnelles dans la maladie de Behçet ; leur présence dans un contexte de maladie systémique doit faire privilégier la recherche d'autres vascularites, notamment celles à ANCA qui, il faut le rappeler, sont aussi pourvoyeuses d'uvéites, d'aphtoses buccales et d'arthralgies. Une atteinte cochléovestibulaire est également possible.

Diagnostic, classification

Le diagnostic positif de maladie de Behçet se fonde essentiellement sur un faisceau d'arguments cliniques ; il peut être difficile du fait de l'absence de signes cliniques ou biologiques spécifiques, notamment lorsque le trépied diagnostic — uvéite associée à une aphtose bipolaire, buccale et génitale — est incomplet. Un interrogatoire précis (antécédents, histoire de la maladie) avec recueil minutieux des manifestations, dont l'apparition peut être progressive et différée sur plusieurs années, est indispensable pour un diagnostic qui peut être rétrospectif lorsque les éléments du trépied ne sont pas concomitants. Cependant, lorsque ce dernier reste incomplet, le diagnostic peut-être retenu en présence des autres possibles manifestations de la maladie. Devant ces difficultés et dans un but d'uniformité internationale, la nécessité d'une classification pour la maladie de Behçet a été évoquée pour la première fois par Curth en 1946. Depuis, plusieurs classifications ont été proposées : Hewitt en 1969, Mason et Barnes en 1969, Hubault et Hamza en 1974, O'Duffy en 1974, Lehner en 1979, Cheng et Zhang en 1980, Dilsen en 1985, Mizushima en 1987, Davatchi en 1993…

En 1972 puis en 1987, un comité de recherche sur la maladie de Behçet au Japon a établi une classification avec des critères diagnostiques [1, 75].

Un groupe d'étude international a établi une autre classification en 1990, qui est actuellement la plus usitée (tableau 29-VIII) [76]. Selon elle, peut être classifiée comme maladie de Behçet un tableau clinique associant obligatoirement une aphtose buccale (aphtes récidivants ; seul critère majeur) à au moins deux des quatre critères mineurs suivants : ulcération génitale, atteinte oculaire inflammatoire, atteinte cutanée et/ou test pathergique positif. Ainsi, les manifestations concernant les articulations, le tube digestif, les vaisseaux et le système nerveux central ne sont pas prises en compte dans cette classification.

Toute la difficulté d'une bonne classification est de prendre en compte la variabilité des phénotypes de la maladie dans le monde. Les critères de classification retenus par le groupe international validés en 1990 sont actuellement le plus largement utilisés. Toutes ces classifications visent à constituer des groupes homogènes de patients comparables entre eux, notamment pour les études cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques internationales ; elles n'ont donc pas vocation à suffire au diagnostic positif de maladie de Behçet. À cet effet, il faut insister sur la nécessité d'une

Tableau 29-VIII – Classifications internationales dans la maladie de Behçet.

Critères du comité de recherche japonais sur la maladie de Behçet, 1989	Critères du groupe de travail international, 1990
• Critères majeurs : – Aphtes buccaux récurrents – Lésions cutanées (érythème noueux, thrombophlébite sous-cutanée, folliculite, lésions acnéiformes, hypersensibilité cutanée) – Lésions oculaires (iridocyclite récurrente ou uvéite à hypopion, choriorétinite, rétino-uvéite) – Ulcères génitaux • Critères mineurs : – Arthrite sans déformation ni ankylose – Lésions gastro-intestinales liées aux ulcères dans la région iléo-cæcale – Épididymite – Lésions vasculaires (thrombophlébite oblitérante, occlusions artérielles, anévrysme) – Atteintes du système nerveux central (tronc cérébral, méningoencéphalite, syndrome confusionnel, trouble neuropsychiatrique) • *Forme complète :* présence de tous les quatre critères majeurs simultanés ou décalés dans le temps • *Forme incomplète :* – 3 critères majeurs – 2 critères majeurs et 2 critères mineurs – Atteintes oculaires associées et un autre critère majeur ou 2 critères mineurs • *Forme suspecte :* – 2 critères majeurs – 1 critère majeur et 2 critères mineurs • *Forme possible :* 1 critère majeur	• Ulcères buccaux récurrents : mineurs, majeurs ou ulcération herpétiforme observés par un médecin ou reportés par le patient avec au moins trois épisodes dans les douze derniers mois • Associés à au moins deux des critères suivants : – Ulcères génitaux récurrents, aphtes ou cicatrices observés par un médecin ou reporté de manière fiable par le patient – Lésions oculaires : uvéites antérieures/postérieures, hyalite ou vascularite rétinienne observée par un ophtalmologiste – Lésions cutanées : lésions de type érythème noueux observé par un médecin ou reporté de manière fiable par le patient, pseudo-folliculite, lésions papulopustuleuses, nodules acnéiformes, observés par un médecin chez un patient postpubertaire et sans corticothérapie – Test pathergique positif, lu par un médecin à 24-48 heures après IDR sur l'avant-bras avec une aiguille stérile (développement d'une hyper-réactivité aseptique, non spécifique, pouvant être une induration ou une pustule) • Sensibilité : 91 % ; spécificité : 96 %

démarche conjointe de diagnostic différentiel pour chacun des critères ou manifestations présentés, qui, pris individuellement, ne doivent pas avoir d'autre explication, ce qui suppose des explorations permettant l'exclusion de toutes leurs autres causes [76, 77]. C'est dans cette optique que des examens complémentaires peuvent être requis.

Éléments paracliniques

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire ni suffisant pour le diagnostic de maladie de Behçet. Le but de ces explorations est triple : confirmer, si nécessaire, la réalité d'une manifestation quand elle est fruste ; éliminer les autres possibles causes d'une manifestation avérée ; préciser le stade évolutif et le pronostic organique et global de la maladie, pour permettre une meilleure adaptation des indications thérapeutiques.

EXPLORATIONS OCULAIRES

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

L'angiographie à la fluorescéine permet de faire le bilan de l'atteinte rétinienne. Elle permet notamment de retrouver des anomalies oculaires infracliniques, observées dans 12 % des cas de maladie de Behçet [78]. Elle peut objectiver un œdème papillaire, une vascularite rétinienne avec imprégnation et éventuelle diffusion des vaisseaux, un œdème maculaire ou des plages d'œdème rétinien, des hémorragies ou des exsudats (fig. 29-6). Elle peut par ailleurs identifier des plages d'ischémie rétiniennes objectivées par des dilatations et des occlusions capillaires, des zones d'hypofluorescence ou de néovascularisation prérétinienne. Ses intérêts sont donc un diagnostic précoce, une recherche des complications et un suivi thérapeutique précis.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie au vert d'indocyanine est un complément d'investigation non indispensable. Son intérêt est la recherche d'une atteinte de la choriocapillaire objectivable par des lésions hyper- ou hypofluorescentes, avec prédominance d'hyperfluorescence à la phase aiguë [79, 80].

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

La tomographie en cohérence optique (OCT) présente un intérêt majeur pour la surveillance de la survenue de complications maculaires de type œdème maculaire cystoïde, membrane épirétinienne ou trou maculaire.

ÉCHOGRAPHIE-DOPPLER ARTÉRIEL

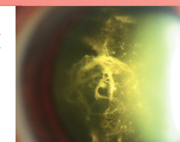
Une modification hémodynamique oculaire peut être observée dans la maladie de Behçet, mesurée en échographie-Doppler avec mise en évidence d'une diminution du flux vasculaire dans l'artère orbitaire, probablement par un mécanisme de vascularite occlusive [81].

EXPLORATIONS EXTRAOCULAIRES

TEST PATHERGIQUE

Ce test fait partie des critères cutanés cliniques de classification ; il correspond à la provocation d'une réaction d'hypersensibilité non spécifique, aseptique, variant d'une induration érythémateuse à une formation pustuleuse suite à un traumatisme minime.

Sa technique doit respecter une méthodologie rigoureuse : elle consiste à effectuer une piqûre à la face antérieure de l'avant-bras sur une zone avasculaire, à l'aide d'une aiguille stérile de 20 gau-



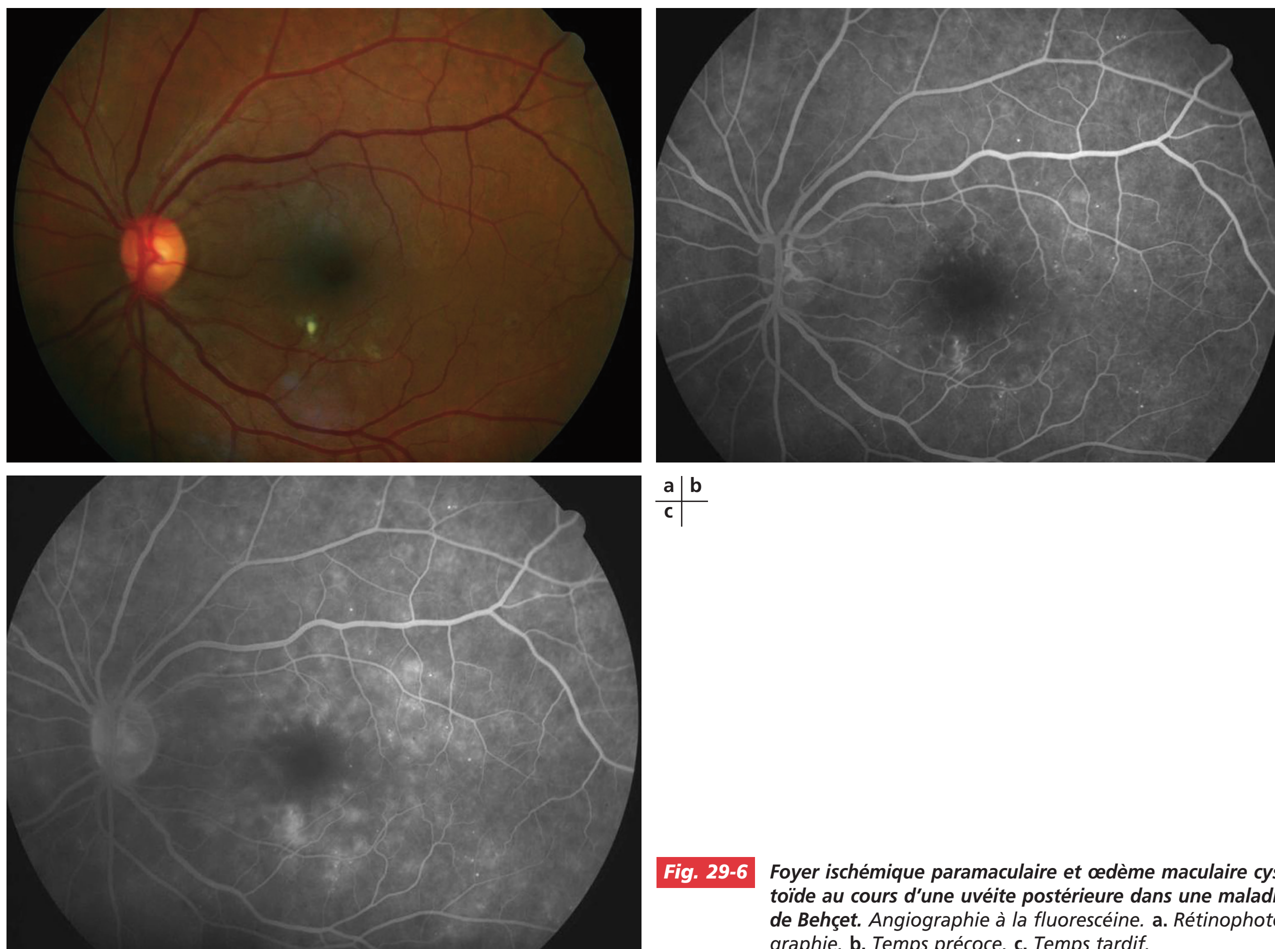


Fig. 29-6 ***Foyer ischémique paramaculaire et œdème maculaire cystoïde au cours d'une uvéite postérieure dans une maladie de Behçet.*** *Angiographie à la fluorescéine.* **a.** *Rétinophotographie.* **b.** *Temps précoce.* **c.** *Temps tardif.*

ges de 5 mm à angle oblique, sans injection de liquide. La sensibilité du test diminue en cas de désinfection cutanée à la povidone iodée ou à la chlorhexidine.

L'intérêt diagnostique de ce test, qui serait le signe le plus spécifique de la maladie, est réduit au sein des populations caucasiennes du fait de sa très faible sensibilité spécifique qui n'y est que de 5 %, alors qu'elle est de près de 60 % dans les populations asiatiques [18].

Lorsque ce test est positif, il revêt la même valeur sémiologique que la présence de papules ou de pustules spontanées. Sur le plan histopathologique, il correspond à une infiltration de polynucléaires neutrophiles, de monocytes et de mastocytes.

APPORTS DE LA BIOLOGIE

Aucun examen biologique n'est spécifique de la maladie de Behçet. Un syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation, CRP, α-globulines augmentées, hypergammaglobulinémie polyclonale…) est fréquemment retrouvé au cours des fortes poussées évolutives de la maladie ; sa persistance doit également faire rechercher une atteinte de vasculo-Behçet cliniquement quiescente notamment.

Le typage HLA-B51 est fréquemment retrouvé dans les formes oculaires (64 % *versus* 14,3 % en l'absence d'atteinte oculaire) [82]. Il pourrait avoir une valeur d'orientation étiologique, notamment devant une uvéite isolée sans autre élément diagnostique.

Une augmentation de l'apolipoprotéine B est observée chez les patients présentant des occlusions veineuses. La présence d'anticorps anti-cardiolipine, une augmentation de l'agrégabilité érythrocytaire, du taux d'homocystéinémie ainsi que des facteurs V et VIII seraient corrélées au risque de vascularite rétinienne occlusive [20, 83].

En cas de participation méningée, l'examen du liquide cérébrospinal objective une pléiocytose, le plus souvent panachée ou lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une augmentation inconstante des gammaglobulines.

L'intérêt des examens biologiques dans la démarche diagnostique de la maladie de Behçet est surtout d'en écarter un groupe de diagnostics différentiels. Parmi ceux-ci, on notera la négativité des explorations d'auto-immunité (facteurs antinucléaires, ANCA, anticorps anti-phospholipides…) ainsi que de la recherche de la syphilis notamment (cf. *infra* « Diagnostic différentiel »).

EXAMENS DE RADIOLOGIE

La radiographie pulmonaire est peu contributive et non spécifique, retrouvant parfois un élargissement du médiastin (atteinte cardiopéricardique, dilatation des gros troncs artérioveineux…) ou des signes indirects d'anévrysmes artériels ou d'embolie pulmonaire que la scintigraphie pulmonaire et le scanner ou, mieux, l'angioscanner thoracique permettent d'objectiver avec certitude (fig. 29-7).

L'IRM du névraxe et l'angio-IRM cérébrale sont les examens les plus sensibles pour détecter les lésions vasculaires (notamment les thromboses veineuses longitudinales supérieures) ou parenchymateuses de neuro-Behçet. L'IRM met ainsi en évidence des lésions de type hypersignaux en T2 de la substance blanche, du tronc cérébral, des noyaux gris centraux, du cervelet et du thalamus, en sachant que l'atteinte la plus fréquente et caractéristique du neuro-Behçet se situe au niveau de la jonction mésodiencéphalique

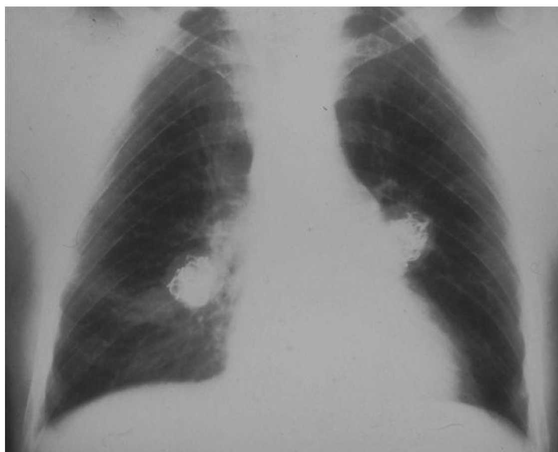


Fig. 29-7 ***Syndrome de Hughes-Stovin.*** *Radiographie thoracique. Anévrysme artériel pulmonaire bilatéral traité par embolisation artérielle.*





Fig. 29-8 ***Neuro-Behçet.*** *IRM médullaire.* **a.** *Hypersignal supérolatéral gauche du tronc cérébral.* **b.** *Myélite multifocale avec renflement médullaire cervical.*

(fig. 29-8) ; par ordre de fréquence suivent celles dans la région pontobulbaire et des nerfs optiques.

Les techniques d'angiographie et d'artériographie spécifiques à la recherche de lésions de vasculo-Behçet doivent être réduites, du fait du risque de développement secondaire de lésions anévrysmales post-traumatiques iatrogènes. Aussi un scanner ou une IRM aortiques, un écho-Doppler suffisent-ils souvent pour l'exploration des lésions anévrysmales aortiques et des gros troncs ou des lésions thrombotiques veineuses (fig. 29-9).

L'audiogramme permet de montrer une diminution de l'audition dans les hautes et les basses fréquences, uni- ou bilatérale.

L'endoscopie digestive avec biopsies peut être indiquée pour le diagnostic et le suivi des lésions d'entéro-Behçet ; la vidéo-capsule digestive y trouverait aussi certainement une excellente indication, mais nécessite encore d'être validée à cet effet.

Diagnostic différentiel

En l'absence de test diagnostique spécifique de la maladie de Behçet, la difficulté se présente notamment lorsque la triade syndromique uvéite et aphtose bipolaire n'est pas complète, chacune des manifestations présentes devant faire l'objet d'une exclusion de ses autres possibles étiologies. Les formes incomplètes de la maladie avec peu de signes extraoculaires sont assez fréquemment observées en consultation d'ophtalmologie et constituent un défi diagnostique nécessitant la collaboration avec d'autres spécialités, notamment la médecine interne.

Les principales autres causes de chacune des manifestations cardinales de la maladie de Behçet, devant être de principe plus ou moins rapidement éliminées avant de retenir ce diagnostic, sont résumées dans le tableau 29-IX.

Pronostic et complications

La maladie de Behçet est une maladie chronique évoluant par poussées aiguës et rémissions pour la plupart de ces symptômes, en laissant parfois des séquelles plus ou moins sévères. La durée des poussées et l'intervalle entre les poussées présentent une grande variabilité inter- ou même intra-individuelle ; les facteurs déclenchants ne sont pas connus. Certaines manifestations, notamment les atteintes oculaires, peuvent persister sur un mode subaigu voire chronique ; par ailleurs, certaines formes cliniques, notamment les

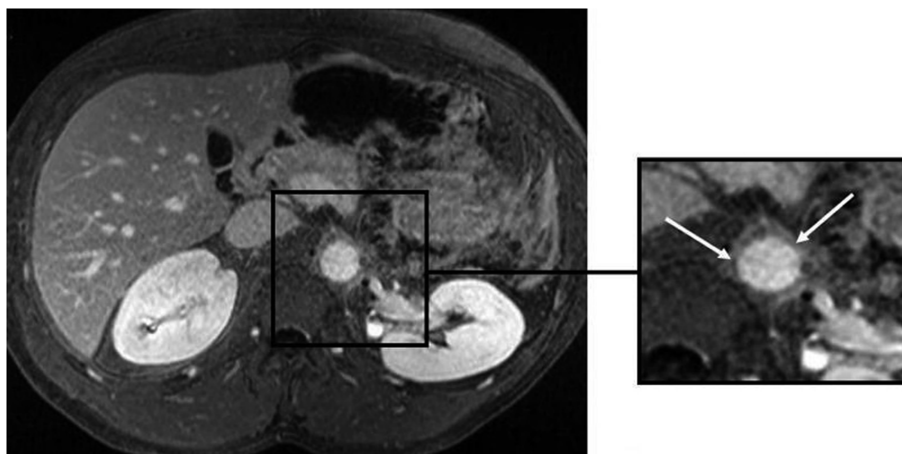


Fig. 29-9 ***Lésions de vasculo-Behçet.*** *Angio-IRM de l'aorte abdominale. Tissu fibro-inflammatoire (flèches blanches) enserrant l'aorte abdominale au-dessus de l'ostium de réimplantation chirurgicale de l'artère mésentérique supérieure.*

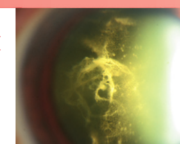


Tableau 29-IX – Diagnostic différentiel en fonction des atteintes dans la maladie de Behçet.

Symptômes	Diagnostic différentiel
Syndrome oculo-mucocutané	Maladies bulleuses, syndrome de Steven-Johnson, syndrome de Reiter, sarcoïdose, syndrome de Sweet, pemphigoïde cicatriciel, maladie cœliaque, pemphigus vulgaire, HSV, syphilis, lupus érythémateux systémique, connectivite, colite ulcérante, syndrome de Hughes-Stovin
Symptômes rhumatologiques	Arthropathies séronégatives, polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, dermatose aiguë fébrile neutrophile, fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper-IgD, fièvre périodique, pyoderma gangrosum
Ulcères buccaux	Stomatite aphteuse récurrente, syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse toxique épidermique, lichen plan érosif
Ulcères génitaux	Chancre syphilitique, infection à HSV
Ulcères orogénitaux récurrents	Syndrome d'hyperéosinophilie, syndrome myélodysplasique, syndrome de Münchhausen (pseudo-Behçet), syndrome d'immunodéficience acquise (sida)
Uvéites antérieures	Uvéite idiopathique, uvéite associée à la spondylarthrite ankylosante (première cause d'uvéite antérieure aiguë dans la population caucasienne), syndrome de Reiter, syphilis acquise secondaire, lymphome primitif intraoculaire, maladie de Lyme, maladie de Crohn, uvéite à HSV, cyclite hétérochromique de Fuchs, toxoplasmose, toxocarose, tuberculose, néphrite tubulo-interstitielle, maladie de Kawasaki et sarcoïdose
Uvéites à hypopion	Rétinoblastome chez l'enfant, uvéites HLA-B27 (première cause d'uvéite à hypopion) de la spondylarthrite ankylosante, des maladies inflammatoires chroniques des intestins, du syndrome de Reiter, des arthrites psoriasiques séronégatives, maladie de Whipple, uvéite phacolytique, infection et endophtalmie exogène et endogène, de cause tumorale (leucémie, lymphome, métastases), abcès cornéen, iatrogénie tumorale médicamenteuse (rifabutine, *Kénacort*)
Uvéites intermédiaires	Uvéite intermédiaire idiopathique (pars planite), syphilis, toxocarose, brucellose, lèpre, syndrome de Fuchs, choroïdite multifocale avec panuvéite, maladie des griffes du chat, maladie de Whipple, choriorétinopathie de type *birdshot*, choroïdite serpigineuse
Uvéites postérieures/vascularites rétiniennes	Tuberculose, sarcoïdose, syphilis, sclérose en plaques, maladie des griffes du chat, lymphome oculaire, maladie de Crohn, séquelles d'OBVR, infection virale (CMV), bactérienne (syphilis, maladie de Lyme), fongique (candidose), parasitaire (toxoplasmose), maladie de Eales, choriorétinopathie de type *birdshot*, choroïdite serpigineuse, épithéliopathie en plaques, syndrome des taches blanches évanescentes, polychondrite atrophiante, maladie de Buerger, artérite de Takayasu, périartérite noueuse, polymyosite, dermatomyosite, lupus érythémateux systémique, maladie de Wegener, maladie de Whipple
Atteintes digestives	Maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn), maladie de Whipple
Atteintes pédiatriques	Arthrite chronique juvénile (première cause d'uvéite chez l'enfant)
Atteintes du système nerveux central	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Hémoptysie	Embolie pulmonaire…

tableaux de neuro-Behçet, ont une tendance à l'aggravation inexorable sans rémission en l'absence de traitements immunosuppresseurs adaptés. Ainsi, il semble exister un « effet cumulatif » de la maladie sur le système nerveux central, les atteintes vasculaires des gros troncs et les atteintes ophtalmiques lorsque les rémissions de ces dernières ne sont pas suivies de restitution *ad integrum*.

La sévérité de la maladie diminue généralement avec le temps et se stabilise, mais peut devenir chronique sur un organe.

Le pronostic global de la maladie de Behçet est donc difficile à évaluer. L'évolution est initialement « explosive » puis semble se calmer avec le temps et l'âge, la maladie ayant tendance à s'éteindre spontanément après soixante ans. Le pronostic est ainsi variable et imprévisible, avec une grande variabilité dans le nombre et la sévérité des atteintes des différents organes.

Une étude a comparé le pronostic oculaire de la maladie entre les années quatre-vingt et les années quatre-vingt-dix au Japon. Il semblerait que le nombre de récurrences oculaires diminue et que le pronostic visuel s'améliore dans les années quatre-vingt-dix [84].

Le pronostic global et, plus particulièrement, le pronostic visuel dépendent de la qualité et de la précocité de la prise en charge des patients, celles-ci étant elles-mêmes fonction des considérations socio-économiques ou culturelles des pays.

Les facteurs influençant le pronostic spécifique de certaines atteintes organiques sont évoqués ci-après.

PRONOSTIC OCULAIRE

L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet est fréquente et grave, mettant rapidement en jeu le pronostic visuel des patients et constituant son pronostic fonctionnel le plus sévère (tableau 29-X). Cette affection est une cause importante de cécité en Turquie et au Japon [85]. Les rechutes oculaires sont fréquentes et observées dans 70 % des cas.

La complication oculaire la plus fréquente est l'œdème maculaire cystoïde, retrouvé dans 50 % des cas (tableau 29-XI). L'évolution de l'œdème maculaire se fait soit vers une résolution sous traitement adapté, soit vers la chronicité et des modifications structurelles, dont parfois l'apparition d'un trou maculaire plus ou moins de pleine épaisseur [86].

La pression intraoculaire peut être diminuée du fait d'une hyposécrétion d'humeur aqueuse ou être augmentée par plusieurs mécanismes : bloc trabéculaire (cellules inflammatoires), trabéculite, synéchies iridocristalliniennes antérieures (périphériques) ou postérieures (séclusion, « iris tomate »), glaucome néovasculaire et cortico-induit [87]. Un glaucome secondaire est retrouvé dans 11 % des cas de maladie de Behçet avec atteinte oculaire.

La cataracte peut être secondaire à l'inflammation chronique mais également à la corticothérapie locale et/ou systémique. Elle est principalement de type sous-capsulaire postérieure mais également sous-capsulaire antérieure ou encore corticale.

Les complications de toute inflammation chronique sont par ailleurs possibles : séclusion pupillaire, cataracte, dégénérescence maculaire, trou maculaire, occlusion vasculaire, œdème papillaire, papillite, atrophie rétinienne ou optique, néovaisseaux iriens, sous-rétiniens ou exceptionnellement maculaires. Parfois, une complication à type de rétinopathie proliférante consécutive à l'ischémie rétinienne peut entraîner une hémorragie intravitréenne, un décollement de rétine, voire un glaucome néovasculaire.

Tableau 29-X – Pronostic oculaire de la maladie de Behçet.

Auteurs		Acuité visuelle
Benezra, 1999 [15]	(*n* = 49)	Perte de la vision utile pour 74 % des yeux à 10 ans (malgré un traitement agressif)
Davatchi, 1998 [90]	(*n* = 70)	Perte de la vision utile pour 26 % des yeux (18 % d'yeux aveugles lors de la première consultation)
Cochereau-Massin, 1992 [91]	(*n* = 60)	Acuité visuelle ≤ 1/10 pour 16 % des yeux à 6 ans (14 % lors de la première consultation)
Kurumety, 1999 [92]	(Turquie, Japon)	50 % à 90 % de cécité légale à 4 ans
Michelson, 1982 [93]	(États-Unis)	25 % de cécité légale

Tableau 29-XI – Complications oculaires dans la maladie de Behçet.

Atteintes ophtalmiques	Complications
Uvéites antérieures	Pression intraoculaire : diminuée ou augmentée (trabéculite, synéchies iridocristalliniennes, glaucome néovasculaire (0,9 %), cortico-induit) (13,8 %) Glaucome secondaire (11 %) Synéchies iridocristalliniennes persistantes (26,1 %) Cataracte (38,5 %) Kératopathie en bandelettes Occlusion vasculaire, atrophie irienne, dégénérescence maculaire, membrane épirétinienne, œdème maculaire cystoïde (44,5 %)
Uvéites postérieures	Dégénérescence maculaire (19,4 %), membrane épirétinienne (17 %), trou maculaire (2,6 %), œdème maculaire cystoïde, atrophie optique (23,6 %), occlusion veineuse (6,6 %), néovascularisation (4,3 %), hémorragie intravitréenne (2,3 %), phtyse bulbaire (1,8 %), déhiscence rétinienne (1,1 %), décollement de rétine (1,4 %)
Iatrogène	Cataracte cortico-induite Glaucome cortico-induit

Le risque de perte d'acuité visuelle augmente avec le temps (25 % de cas de baisse d'acuité visuelle à dix ans) [16].

L'uvéite de la maladie de Behçet est responsable d'un grand nombre de cécités ou de basses visions dans les pays où la maladie est la plus fréquente (cécité légale : 50 % à 90 % des cas à quatre ans en Turquie et au Japon).

L'atteinte ophtalmique antérieure stricte est relativement de bon pronostic sous traitement immunosuppresseur, avec généralement une extinction de la maladie au bout de quinze à vingt ans d'évolution. Le pronostic visuel dépend surtout du nombre de poussées et de la sévérité de l'atteinte postérieure dans la maladie de Behçet.

La sévérité d'une baisse d'acuité visuelle initiale n'est pas forcément un critère de mauvais pronostic. Plus l'atteinte ophtalmique est tardive, meilleur en sera le pronostic.

La présence d'un typage HLA-B51 a été évoquée comme marqueur pronostique dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. Certains auteurs ont retrouvé une plus grande sévérité de l'affection oculaire dans le groupe HLA-B51. Ces données ne se vérifient toutefois pas dans les grandes études menées chez des patients caucasiens [88, 89].

PRONOSTIC DES MANIFESTATIONS EXTRAOCULAIRES

Les atteintes du système nerveux central ainsi que les atteintes des vaisseaux de gros calibre sont habituellement tardives dans l'évolution de la maladie ; elles peuvent cependant être précoces et constituer les manifestations conduisant au diagnostic — alors difficile — de la maladie lorsque le trépied syndromique reste incomplet. Le pronostic vital peut être menacé dans les formes cliniques réfractaires et sévères de vasculo-, entéro- et neuro-Behçet qui, heureusement, restent rares, ou encore par les effets secondaires des lourdes thérapeutiques immunosuppressives qu'elles requièrent. Dix pour cent des décès par la maladie seraient liés aux atteintes cardiovasculaires et nerveuses centrales [30]. Le pronostic de la maladie est plus sombre avec une mortalité plus élevée chez l'homme jeune. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique précoce. Bien que son pronostic s'améliore, une étude récente en Turquie montre que la mortalité globale de la maladie de Behçet à 9,8 % reste encore importante [19].

MALADIE DE BEHÇET ET GROSSESSE

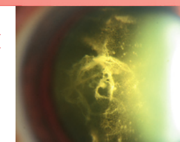
Les influences réciproques de l'état de grossesse et de la maladie de Behçet sont difficiles à évaluer, peu d'études y faisant référence.

La grossesse pourrait généralement permettre une phase de rémission de la maladie (environ 50 % des cas). Elle pourrait cependant aussi favoriser une phase d'exacerbation de la maladie (environ 25 % des cas) [94]. Pour d'autres auteurs, il y aurait une amélioration de la maladie de Behçet dans 34 % des cas et aggravation dans 66 % de cas pendant la grossesse, pendant le premier trimestre essentiellement pour ces derniers cas [95]. Les complications obstétricales et de la maladie sont respectivement les fausses couches spontanées et des poussées très intenses et sévères d'aphtose buccale.

Des cas de maladie de Behçet néonataux transitoires ont été décrits et pourraient être expliqués par le passage transplacentaire d'anticorps maternels [96].

MALADIE DE BEHÇET EN PÉDIATRIE

Typiquement maladie de l'adulte jeune, la maladie de Behçet est plus rare mais de plus en plus décrite chez les enfants, avec un antécédent familial de maladie de Behçet souvent retrouvé [97, 98]. La définition de la maladie de Behçet pédiatrique est difficile. En effet, doit-on prendre en compte l'âge du premier symptôme ou l'âge du diagnostic ? Le diagnostic peut être très différé, les éléments du trépied souvent très dispersés dans le temps pouvant nécessiter plusieurs années avant de se compléter ; le corollaire en est que la



maladie est souvent décrite en pédiatrie dans ses formes incomplètes [99]. Ainsi, un jeune patient peut très bien présenter un premier symptôme de la maladie bien avant l'âge de seize ans, mais le diagnostic n'être posé que rétrospectivement à l'âge adulte. La seconde difficulté de l'appréhension de cette maladie en pédiatrie est liée à la prévalence des affections auto-immunes à cet âge, dont certaines partagent des symptômes cardinaux avec la maladie de Behçet, ce qui constitue autant de défis diagnostiques [100-102].

Les manifestations cliniques de la maladie de Behçet chez l'enfant sont identiques à celles de l'adulte, avec une plus forte prédominance chez le garçon et un âge moyen de survenue de quatre à treize ans [103]. Le premier signe de la maladie est l'ulcère buccal, observé dans 60 % des cas ; suivent ensuite au cours de son évolution les lésions cutanées et génitales [104].

L'atteinte ophtalmique dans la maladie de Behçet apparaît aussi fréquemment que chez l'adulte avec des présentations cliniques globalement identiques dans leur panel. Cependant, la forme ophtalmologique la plus fréquente de l'enfant est la panuvéite bilatérale avec rétinite et périvascularites rétiniennes (plus de 80 % des cas).

L'uvéite de la maladie de Behçet serait par ailleurs de moins bon pronostic chez l'enfant [14]. Les complications les plus fréquentes sont l'hypertonie oculaire, la cataracte, la maculopathie, l'atrophie optique et, plus rarement, la sclérite, l'œdème papillaire et les complications iatrogènes (corticoïdes et thalidomide).

Concernant le pronostic global, le taux de mortalité de la maladie est de 3 % chez l'enfant.

Traitement

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Le traitement de la maladie de Behçet reste encore symptomatique et empirique, son étiologie et sa physiopathogénie étant méconnues ou peu connues. Les objectifs thérapeutiques globaux sont [105] :

– soulager et contrôler les symptômes associés aux lésions, notamment mucocutanées, articulaires et oculaires ;

– diminuer la fréquence et la sévérité des récurrences ;

– prévenir la survenue de lésions irréversibles et, le cas échéant, contrôler rapidement celle des atteintes cardiovasculaires, digestives ou neurologiques.

Dans cette optique, les moyens thérapeutiques sont médicaux, chirurgicaux ou radio-interventionnels.

Les thérapeutiques médicales visent essentiellement à contrôler les deux principaux mécanismes pathogéniques vasculaires de la maladie correspondant à l'inflammation et à la thrombose aboutissant à la vascularite thrombosante. Ces thérapeutiques comprennent ainsi essentiellement : d'une part, des molécules à activité anti-inflammatoire ou immunomodulatrice ciblant les effecteurs pathogéniques cellulaires (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T activés…) ou cytokiniques (TNFα) supposés de la maladie (tableau 29-XII) [19] ; d'autre part, des molécules antithrombotiques comprenant des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants (antivitamine K et héparines).

Les thérapeutiques radio-interventionnelles ou chirurgicales peuvent être proposées (radioembolisation d'un anévrysme artériel pulmonaire, chirurgie d'une rupture anévrysmale…).

En ce qui concerne plus spécifiquement les atteintes oculaires, les objectifs thérapeutiques de cette maladie potentiellement cécitante sont [106] :

– supprimer et contrôler l'inflammation intraoculaire ;

– réduire la fréquence et la sévérité des récurrences ;

– soulager la gêne et les plaintes fonctionnelles ;

– maintenir ou améliorer l'acuité visuelle ;

– prévenir la survenue de complications oculaires irréversibles, notamment rétiniennes ;

– limiter ou éviter les effets secondaires locaux et systémiques des traitements.

Le challenge de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet est d'instaurer le plus tôt possible un traitement d'emblée « sur mesure », adapté à la sévérité et à la spécificité de chaque organe, pour une efficacité curative et prophylactique secondaire précoce. Le traitement initial est parfois très agressif compte tenu des formes d'emblée sévères de la maladie où le pronostic fonctionnel ou vital est lourdement engagé. Pour mémoire, le délai moyen entre le début des ulcères buccaux et l'apparition des autres signes nécessaires aux critères diagnostiques et de classification est de quatre ans [107]. De plus, une maladie de Behçet avec atteinte oculaire sans traitement entraîne une cécité dans un délai moyen de quatre ans [106]. Le risque maximal pour les yeux concerne les deux premières années suivant le début de la maladie, d'où l'intérêt d'une surveillance ophtalmologique minutieuse. L'atteinte oculaire étant tributaire du pronostic fonctionnel le plus sévère, tous les intervenants doivent connaître les signes fonctionnels ophtalmologiques d'appel devant conduire à une consultation et une prise en charge ophtalmologique en urgence : baisse d'acuité visuelle, flou visuel, photophobie, corps flottants, douleur péri-orbitaire, douleurs diffuses, larmoiement, rougeur.

Un traitement bien adapté permet de réduire le taux de cécité de 75 % à 20 % [108]. La prise en charge de la maladie de Behçet nécessite ainsi une coopération étroite, multidisciplinaire et le plus précoce possible.

Le traitement des différents symptômes et atteintes organiques reste débattu et controversé, car il n'existe pas de traitement standardisé validé dans la maladie de Behçet. La durée des thérapeutiques immunosuppressives pour les formes sévères est variable, incluant des traitements d'attaque et d'entretien en visant à minimiser autant que faire se peut les risques de leurs multiples effets secondaires.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

CORTICOSTÉROÏDES ET MOLÉCULES ASSOCIÉES

L'utilisation des corticoïdes systémiques et topiques est particulièrement courante dans la maladie de Behçet pour leurs puissants effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur non sélectifs et globaux. Le principal problème des corticoïdes est la survenue d'effets secondaires majeurs au long cours et à fortes doses (cf. chapitres 52 et 54), d'où l'utilisation de traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonée.

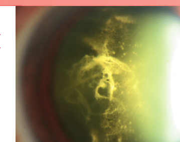
Formes topiques

Les indications des corticoïdes topiques sont les uvéites antérieures et intermédiaires modérées. La fréquence des instillations dépend de la sévérité de l'inflammation, leur nombre pouvant être très élevé à la phase initiale, puis diminué une fois l'inflammation contrôlée. Ce traitement nécessite une surveillance pendant, mais également après l'arrêt du traitement.

Les autres médicaments topiques associés sont les collyres mydriatiques et cycloplégiques. Les premiers sont utilisés pour la prévention des synéchies iridocristalliniennes et le risque de séclusion pupillaire ; leurs formes galéniques de courte durée d'action sont à privilégier afin d'éviter l'apparition de synéchies en mydriase. Les collyres cycloplégiques sont utilisés pour le traite-

Tableau 29-XII – Traitements disponibles dans la maladie de Behçet en fonction des différentes atteintes (DCI et voie d'administration).

Symptômes	Molécules	Voies d'administrations
Uvéites antérieures	Prednisolone, dexaméthasone Mydriatiques, cycloplégiques Colchicine Prednisolone Méthotrexate	Topique, sous-cutanée, latérobulbaire Topique *Per os* *Per os* *Per os*
Uvéites postérieures	Prednisolone, dexaméthasone Triamcinolone acétonide, méthylprednisolone acétate Méthylprednisolone Prednisolone Colchicine Azathioprine Chlorambucil IFNα Thalidomide Méthotrexate Cyclophosphamide Cyclophosphamide + corticoïdes Ciclosporine A Ciclosporine A + corticoïdes + azathioprine Azathioprine + colchicine Anti-TNF (infliximab) FK-506 (tacrolimus)	Topique, injection péri-oculaire Injection péri-oculaire, injection intraoculaire Bolus intraveineux *Per os* *Per os* (efficacité sur le segment postérieur controversée) *Per os* *Per os* Sous-cutanée *Per os* *Per os* *Per os* ou intraveineuse (efficacité sur le segment antérieur controversé) *Per os* ou intraveineuse efficacité sur le segment antérieur controversé) *Per os* *Per os* *Per os* Intraveineuse *Per os*
Ulcères buccaux	Prednisolone Triamcinolone acétonide Amlexanox Sucralfate Lidocaïne Tétracycline Colchicine Levamisole Thalidomide Méthylprednisolone	Topique (bain de bouche) Topique Topique Topique Topique *Per os* *Per os* (efficacité limitée) *Per os* *Per os* Bolus intraveineux
Ulcères génitaux	Triamcinolone acétonide Colchicine Azathioprine Dapsone Prednisolone Levamisole IFNα Méthotrexate Thalidomide Ciclosporine A	Topique *Per os* *Per os* *Per os* *Per os* *Per os* Sous-cutanée *Per os* *Per os* *Per os*
Lésions cutanées	Bétaméthasone Prednisolone Colchicine Dapsone Thalidomide Pentoxifylline	Topique *Per os* *Per os* *Per os* *Per os* *Per os*
Érythème noueux	Colchicine Dapsone	*Per os* *Per os*
Articulaires	AINS, antalgiques Colchicine Sulphasalazine Azathioprine IFNα Méthotrexate Thalidomide Triamcinolone acétonide Ciclosporine A Azathioprine + corticoïdes	*Per os* *Per os* *Per os* *Per os* Sous-cutanée *Per os* *Per os* Injection intra-articulaire *Per os* *Per os*
Système nerveux central	Méthylprednisolone Prednisolone Cyclophosphamide Azathioprine Chlorambucil Méthotrexate	Bolus intraveineux *Per os* *Per os*, intraveineuse *Per os* *Per os* *Per os*
Atteintes cardiovasculaires, artérite et thrombose veineuse	Cyclophosphamide Azathioprine Prednisolone Aspirine Héparine Warfarine Dipyridamole Cyclophosphamide + corticoïdes	*Per os*, intraveineuse *Per os* *Per os* *Per os* Sous-cutanée, intraveineuse *Per os*, intraveineuse *Per os* *Per os*, intraveineuse
Atteintes thoraciques	Cyclophosphamide ± corticostéroïdes	*Per os*, intraveineuse
Épididymo-orchite	Colchicine Prednisolone AINS Ciclosporine A	*Per os* *Per os* *Per os* *Per os*



ment symptomatique du spasme ciliaire avec photophobie ainsi que les douleurs associées.

Injections péri-oculaires

Leurs indications sont les inflammations antérieures sévères, notamment à hypopion, intermédiaires sévères et postérieures modérées à sévères, ainsi que l'œdème maculaire, surtout unilatéral.

L'intérêt de ce geste est d'assurer une meilleure pénétration, notamment dans le segment postérieur qui est pratiquement inaccessible aux collyres, y permettant l'obtention de concentration minimale efficace de la molécule.

Ces injections sont sous-conjonctivales ou latérobulbaires à base de corticoïdes standards ou sous-ténoniennes ou intravitréennes à base de corticoïdes retard (acétate de triamcinolone) pour une efficacité prolongée.

Formes systémiques

Les indications ophtalmologiques des corticostéroïdes systémiques sont une uvéite antérieure sévère réfractaire aux traitements locaux, une uvéite postérieure, une panuvéite et une rétinite, surtout si l'atteinte est bilatérale.

Ils sont habituellement commencés comme traitement d'attaque à forte dose en cas d'atteintes sévères ophtalmiques et/ou systémiques, éventuellement par voie intraveineuse (méthylprednisolone 15 mg/kg à 1 g par jour pendant un à trois jours) ; puis un relais *per os* est pris par de la prednisolone à 1-2 mg/kg par jour. La décroissance des doses sera la plus rapide possible, débutée après obtention d'un contrôle de l'inflammation. L'objectif est d'éviter à tout prix un maintien de fortes doses au long cours, car celles-ci n'améliorent pas forcément le pronostic visuel du fait d'une possible inflammation cortico-résistante et une éventuelle plus grande fréquence de thromboses veineuses oculaires récidivantes [16, 30]. Les nombreux effets secondaires des corticoïdes sont connus, leur forme systémique comportant moins de risque d'hypertension intraoculaire par rapport à leurs formes topiques mais montrant plus de risque de cataracte.

Les indications des corticostéroïdes pour les ulcères orogénitaux et les atteintes articulaires sont plus restreintes, uniquement dans leurs formes handicapantes, invalidantes et réfractaires aux autres thérapeutiques. Le plus souvent de plus faibles posologies (20 mg par jour avec décroissance rapide et maintien d'une faible dose à 5 mg par jour) sont suffisantes ; cependant, de fortes doses pourraient être requises, notamment en intraveineux, pour des ulcères géants (plus de 10 mm), réfractaires et avec atteinte de l'oropharynx [109].

Les autres indications des corticoïdes à forte dose sont les trois formes cliniques sévères que sont le neuro-, le vasculo- et l'entéro-Behçet où le pronostic fonctionnel et le pronostic vital sont engagés.

Comme pour la plupart des vascularites systémiques, les corticostéroïdes constituent le traitement immunosuppresseur de première ligne. Cependant, ils sont souvent associés à un autre immunosuppresseur (cyclophosphamide, ciclosporine A, azathioprine, chlorambucil, méthotrexate…) à visée d'épargne cortisonée ou potentialisatrice.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens *per os* peuvent avoir un intérêt pour certaines atteintes articulaires en lieu et place des corticostéroïdes, en évitant leur prescription conjointe.

ANTIMÉTABOLITES

Azathioprine (*Imurel*)

La dose moyenne usuelle est de 2,5 mg/kg par jour (en pratique 50 mg à 150 mg par jour). Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, le plus souvent la cortisone. Le début de l'effet ressenti du traitement varie entre un et trois mois.

L'azathioprine a montré son efficacité dans une étude randomisée, contrôlée, portant sur soixante-treize patients avec et sans atteinte oculaire. Elle montre une efficacité sur les manifestations articulaires, les ulcère orogénitaux, les thrombophlébites et permet par ailleurs de réduire la fréquence et la sévérité de l'atteinte ophtalmique [108, 110].

En association avec les corticoïdes, elle peut montrer une efficacité sur les anévrysmes des artères pulmonaires [111].

L'azathioprine diminue le risque d'uvéite à hypopion et préserve l'acuité visuelle. Il semblerait en effet qu'elle ait permis la prévention de l'apparition d'une atteinte oculaire chez un patient. De plus, son effet bénéfique se maintient sur le long terme, sur un recul de sept ans, avec moins de cas de cécité et moins d'atteintes oculaires [112].

Un traitement précoce par azathioprine apparaît efficace sur les atteintes ophtalmiques du segment postérieur avec ou sans vascularites rétiniennes, permettant l'améliorant du pronostic visuel à long terme [112-114].

Méthotrexate

Le méthotrexate peut être administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse, seul ou en association avec différents immunosuppresseurs.

La dose recommandée varie entre 0,1 mg/kg et 0,5 mg/kg par semaine (posologie moyenne usuelle de 7,5 mg à 25 mg par semaine). Le début d'activité est plus précoce que celui de l'azathioprine : une activité est déjà observée après quinze jours de traitement.

Cette molécule semble avoir peu d'effets sur les manifestations sévères de la maladie de Behçet [108, 115]. Le méthotrexate n'est notamment pas recommandé pour le traitement des uvéites postérieures qui sont immédiatement les plus menaçantes.

Le méthotrexate à faible dose aurait une indication spécifique dans une forme spécifique de neuro-Behçet avec des manifestations hypertensives intracrâniennes et psychiatriques, dénommée *progressive neuro-Behcet's syndrome*, d'évolution spontanée lente sur plusieurs mois ; par ailleurs, il peut montrer une efficacité qui reste variable sur les atteintes mucocutanés et les uvéites antérieures [19, 24, 115, 116].

Mycophénolate mofétil (*Cellcept*)

Peu d'études concernent l'évaluation de cette molécule dans la maladie de Behçet. Une étude allemande montrerait sa faible efficacité pour le contrôle des manifestations cutanéomuqueuses de la maladie, ce qui était plutôt inattendu eu égard à la proximité de cette molécule avec l'azathioprine [117].

ANTICALCINEURINES

Ciclosporine A

La dose moyenne utilisée est de 2 mg/kg à 16 mg/kg par jour, avec une dose moyenne de 10 mg/kg par jour dans 80 % des cas. Le taux sérique moyen doit être entre 50 ng/ml et 150 ng/ml.

Ses indications correspondent essentiellement aux atteintes oculaires sévères et résistantes aux corticoïdes associés à l'azathioprine et à la colchicine [118-120].

La ciclosporine A présente souvent une efficacité immédiate dans les uvéites aiguës. Cette efficacité montre toutefois une tendance à la diminution avec le temps [114, 121]. Par ailleurs, il existe un risque de rebond inflammatoire à la décroissance ou à l'arrêt du traitement.

Plusieurs études randomisées contrôlées ont comparé la ciclosporine A au chlorambucil [122] et à la colchicine [123]. L'efficacité de la ciclosporine A est potentialisée par les corticoïdes sur toutes les manifestations de la maladie de Behçet, surtout sur l'atteinte ophtalmique avec une diminution de la fréquence, de la sévérité des récidives et une amélioration du pronostic visuel [108, 123, 124]. À la phase aiguë de cette atteinte, une efficacité supérieure a même été retrouvée pour la ciclosporine A en comparaison avec le cyclophosphamide [125].

La ciclosporine A ne montre qu'une efficacité médiocre de 50 % des cas sur les manifestations mucocutanées de la maladie [108].

FK-506, ou tacrolimus

Le tacrolimus a été utilisé dans les atteintes oculaires postérieures engageant le pronostic visuel et réfractaires aux autres traitements immunosuppresseurs [62, 126, 127]. L'étude de Mochizuki *et al.* a montré son efficacité dans plus de 50 % de ces formes.

Son efficacité a également été rapportée dans les vascularites pulmonaires [128] et le pyoderma gangrosum [129].

Comme avec l'azathioprine, l'efficacité du traitement semble diminuer avec le temps ; il en partage l'essentiel des effets secondaires.

AGENTS ALKYLANTS

Chlorambucil

Le chlorambucil a été le premier immunosuppresseur utilisé dans la maladie de Behçet. Son efficacité sur les atteintes ophtalmiques a été rapportée par plusieurs auteurs, notamment en association avec les corticoïdes [114, 130, 131].

Il s'agit cependant de nos jours d'un traitement désuet dans cette indication.

Cyclophosphamide (*Endoxan*)

Le cyclophosphamide est habituellement utilisé sous forme de bolus intraveineux (0,7 g/kg à 1 g/kg) en six cures bimensuelles ou mensuelles et en association avec des corticoïdes.

Ses indications sont les atteintes ophtalmiques avec vascularites rétiniennes [132], ainsi que les autres atteintes organiques engageant le pronostic vital ; il semble pouvoir réduire la fréquence des rechutes sévères [133]. Peu d'études contrôlées et randomisées s'y réfèrent.

Dapsone (*Disulone*)

Son efficacité a été prouvée sur les aphtes buccaux et génitaux et sur les manifestations cutanées à la dose de 100 mg par jour [134].

Il faut en surveiller les effets secondaires, qui sont principalement une hémolyse, surtout en cas de déficit congénital en G6PD dont le dosage préalable à sa prescription doit être la règle, et une hyperméthémoglobinémie.

COLCHICINE

La colchicine est utilisée à la dose moyenne de 1 mg à 2 mg par jour. Son efficacité a été prouvée sur les lésions mucocutanées et les lésions articulaires, essentiellement chez la femme [135].

Elle est systématiquement prescrite comme traitement des manifestations cutanéomuqueuses.

Il semblerait qu'elle ait également une certaine efficacité sur les uvéites antérieures où elle peut être suffisante, au contraire des atteintes du segment postérieur et des vascularites rétiniennes où elle n'a pas d'indication spécifique [76, 136].

Il s'agit d'une molécule ayant une très bonne tolérance globale, mise à part de fréquents troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales), très souvent mineurs et passagers : dans les cas contraires, son association à un dérivé opioïde (*Colchimax*) permet le contrôle de ces effets secondaires.

THALIDOMIDE

Son intérêt dans la maladie de Behçet dérive de ses propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et antiangiogéniques et probablement *a minima* anti-TNFα. Elle est dépourvue du risque infectieux ou néoplasique des immunosuppresseurs.

Les doses théoriques utilisables vont de 50 mg à 300 mg par jour ; en pratique, les plus faibles doses 50 mg par jour à 100 mg par jour sont suffisantes ; leur efficacité n'a été prouvée que sur la pseudo-folliculite et les ulcères buccaux [24, 137]. Son utilité a été évoquée dans le neuro-Behçet, le pyoderma gangrosum et les perforations digestives, ce qui reste très incertain [98, 121]. Il en est de même pour les atteintes oculaires et articulaires où son utilité est très controversée.

Chez l'enfant, elle serait particulièrement intéressante dans les ulcères buccaux réfractaires à tout immunosuppresseur [98, 138]. Chez l'adulte, elle semble également être le médicament le plus efficace sur les aphtoses buccales et génitales réfractaires de la maladie de Behçet [121].

Sa toxicité neurologique périphérique et ses autres effets indésirables dont la tératogénicité — bien que ceux-ci soient bien moindres et peu fréquents aux plus faibles doses —, font de lui un médicament de deuxième, voire troisième ligne thérapeutique.

INTERFÉRON α

Les doses utilisées sont variables selon les équipes et, probablement, selon la sévérité des atteintes, allant de 3 à 18 millions d'unités trois fois par semaine.

Des résultats encourageants ont été trouvés dans les uvéites réfractaires sévères en association avec les corticoïdes, mais aussi spécifiquement dans les vascularites rétiniennes en association avec de faibles doses de corticoïdes, où une reperfusion vasculaire est observée [139, 140].

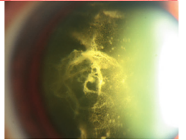
Zouboulis et Orfanos retrouve 95 % de rémissions partielles ou complètes dans les atteintes oculaires de la maladie de Behçet avec une supériorité de l'IFNα-2a sur l'IFNα-2b [141].

Différentes études ont montré un effet bénéfique de ce traitement dans les arthrites, les ulcères génitaux, les lésions cutanées et les ulcères buccaux [142, 143], mais également dans le neuro-Behçet, les atteintes vasculaires ou toute forme réfractaire de la maladie, quelle que soit l'atteinte organique, avec 96 % d'efficacité [144, 145].

Ses indications correspondraient ainsi, d'une manière générale, à toute forme sévère de la maladie apparaissant réfractaire aux traitements immunosuppresseurs, mais il semble que l'atteinte oculaire de ce type y soit privilégiée.

La place de l'IFN est difficile à préciser dans l'arsenal thérapeutique de ces formes réfractaires, mais il semble que le numéro de sa ligne thérapeutique puisse être relativement précoce en ce qui concerne les atteintes oculaires. De même, si son association à la cortisone reste consensuelle, le timing de sa prescription par rapport à celui des doses dégressives de cette dernière reste un débat passionnant, sous-tendu par des arguments physio-immunologiques : certaines équipes prescrivent l'IFN concomitamment à l'initiation des fortes doses de corticoïdes [146] ; d'autres au contraire préfèrent débuter l'IFN plus tardivement avec de faibles doses de cortisone et sans association à un autre immunosuppresseur sous l'argument d'une meilleure efficacité de l'IFN au moment où l'état d'immunosuppression est moindre, cela étant pour elles une condition *sine qua non* pour l'activité d'un immunomodulateur [147].

Il faut cependant rappeler les nombreux effets secondaires parfois sévères de cette molécule, dont le syndrome dépressif, le



syndrome pseudogrippal parfois persistant, les troubles dysimmunitaires, qui peuvent en limiter la prescription.

ANTI-TNFα

Concernant la physiopathologie de la maladie de Behçet, le rôle clé joué par certaines cytokines dans la régulation de l'immunité et de l'inflammation est maintenant bien démontré, notamment le TNFα dont un profil polymorphique particulier détermine une susceptibilité ou une sévérité de la maladie.

Cytokine dérivée des lymphocytes Th1, une surproduction de TNFα par les monocytes et les lymphocytes est observée dans les formes actives de maladie de Behçet, aboutissant finalement à une augmentation de son taux circulant ainsi que de celui des récepteurs du TNF [148-150].

Deux types de biothérapie anti-TNFα sont principalement utilisés dans la maladie de Behçet : un anticorps monoclonal anti-TNFα (infliximab) et un récepteur soluble au TNFα (étanercept) [151].

Infliximab (*Remicade*)

La dose moyenne utilisée est de 5 mg/kg à zéro, deux et six semaines en perfusion intraveineuse en traitement d'attaque, suivie d'un traitement d'entretien toutes les huit semaines.

L'efficacité de l'infliximab a été démontrée dans pratiquement toutes les manifestations de la maladie de Behçet oculaires et extraoculaires, notamment les ulcères buccaux et génitaux, l'érythème noueux, les arthrites, les atteintes digestives ainsi que dans le neuro-Behçet réfractaire [152-161]. Cette efficacité, également rapportée chez l'enfant, semble immédiate sur toutes ces manifestations 161]. Par manque de données, la preuve de l'efficacité de l'infliximab contre les manifestations du vasculo-Behçet n'est pas encore apportée, notamment contre les anévrysmes artériels des gros troncs ; en effet, seuls trois cas d'efficacité sont pour l'instant rapportés dans cette forme clinique, ce qui semble prometteur : deux cas d'anévrysmes artériels pulmonaires contrôlés respectivement par un traitement d'attaque puis d'entretien et par un traitement d'entretien après un traitement immunosuppresseur conventionnel [162, 163] ; un cas d'aortite et péri-aortite anévrysmale récidivante après deux traitements chirurgicaux associés à du cyclophosphamide (Aouba A., données personnelles).

Concernant spécifiquement les atteintes oculaires, la première utilisation de l'infliximab dans la maladie de Behçet a été rapportée en 2001 [159]. Par la suite, plusieurs études contrôlées randomisées ont permis de montrer son efficacité sur le segment antérieur (tyndall) mais également sur le segment postérieur (hyalite, vascularites), avec une rémission complète et rapide en une semaine, améliorant ainsi le pronostic visuel [164]. Il diminue également la fréquence des rechutes oculaires et montre une efficacité dans les formes d'uvéites réfractaires aux autres traitements. Un cas de régression néovasculaire sur vascularites rétiniennes a même été rapporté [165]. Cette biothérapie octroie un meilleur pronostic visuel à long terme pour les uvéites réfractaires comparativement aux traitements immunosuppresseurs standards [166].

L'étude de Sfikakis *et al.*, la plus grande étude prospective ouverte, montre 96 % d'amélioration oculaire dès la première infusion d'infliximab, tant sur la hyalite que sur la vascularite. De même, l'œdème maculaire cystoïde — pourtant souvent réfractaire — a été résolutif dans 90 % des cas. Ainsi, une rémission complète a été observée dans 60 % des cas, sans récidive pendant la durée du traitement.

Il est à souligner que dans toutes ces études, l'infliximab a été utilisé après plusieurs options de traitement et quasiment toujours associé au traitement immunosuppresseur en cours qui est gardé. Au vu de ces résultats et de sa précocité d'efficacité, les recommandations récentes des experts internationaux préconisent l'infliximab en une perfusion unique en traitement de première ligne dans les formes graves et bilatérales d'uvéites en associations aux traitements conventionnels, dans le but d'un contrôle rapide initial de l'inflammation et d'une plus grande facilité d'action de ces derniers [158].

Une attention doit être portée aux résultats attendus de l'utilisation de l'infliximab dans le long terme qui, pour l'instant, sont peu connus [167], et à son utilisation protocolaire en monothérapie dans cette maladie [168].

Étanercept (*Enbrel*)

Son administration se fait par injection sous-cutanée hebdomadaire [169]. Son efficacité, initialement prouvée dans un modèle animal d'uvéite induite [170], a été rapportée dans les uvéites réfractaires [171], dans les manifestations mucocutanées ainsi que les arthrites de la maladie de Behçet. Certaines études n'ont toutefois pas permis de démontrer une efficacité dans les ulcères buccaux et génitaux et l'érythème noueux [172, 173].

Il est important de connaître les limites de cette molécule par son rôle dans certaines formes d'uvéites induites ou paradoxales.

Adalimumab (*Humira*)

Comme l'infliximab, il correspond à un anticorps monoclonal anti-TNFα, mais est ici complètement humanisé, ce qui en réduit ou annule les effets secondaires à type de réactions immunoallergiques et le possible développement d'anticorps antichimériques contrariant l'efficacité thérapeutique du médicament. Son administration est également intraveineuse mais à un rythme bimensuel. Il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée randomisée montrant une efficacité de l'adalimumab dans la maladie de Behçet, même si cela paraît probable.

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAUX

Pentoxifylline (*Torental*)

Il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée randomisée montrant une efficacité du pentoxyfilline dans la maladie de Behçet. Quelques cas anecdotiques rapportent une certaine efficacité sur les ulcères buccaux et génitaux [174].

Aphérèse de granulocytes, de monocytes

Ce traitement a été essayé dans les maladies de Behçet avec atteintes oculaires [175] et sans atteintes oculaires [176]. Quelques cas d'amélioration, notamment de l'acuité visuelle, dans les cas d'uvéites réfractaires ont été rapportés.

Immunoglobulines intraveineuses

Ce traitement a été essayé dans la maladie de Behçet avec quelques résultats sur des uvéites réfractaires sans réelles études contrôlées [177].

Traitement de l'œdème maculaire

À côté des immunosuppresseurs, les traitements antiœdémateux systémiques habituels, dont la cortisone et l'acétazolamide, ont été testés. En dépit de ces efforts, plusieurs cas d'œdème maculaire réfractaire lié à la maladie de Behçet sont encore observés [178]. Les injections intravitréennes de corticoïdes peuvent y avoir une indication intéressante, avec une efficacité sur l'œdème, la hyalite et l'acuité visuelle [178]. Cependant, il n'existe aucune étude contrôlée randomisée à long terme et plusieurs effets secondaires possibles sont à bien connaître et à prendre en compte.

Azithromycine et pénicilline G

En dehors de ces effets antibactériens, ce macrolide doté de propriétés anti-inflammatoires a été utilisé dans les lésions muco-

cutanées de la maladie de Behçet, les folliculites et les ulcères buccaux [180]. Certains auteurs ont pu rapporter une efficacité supérieure de l'association pénicilline-colchicine en comparaison à la colchicine seule, ce qui a suggéré le rôle d'un agent infectieux dans l'étiopathogénie de la maladie de Behçet [181]. Tout cela reste cependant hypothétique et anecdotique.

LASER

Les territoires d'ischémie rétinienne secondaires aux occlusions vasculaires peuvent être photocoagulés au laser argon ou krypton, en période de rémission, pour éviter la survenue d'une néovascularisation rétinienne, d'hémorragies intravitréennes et d'un glaucome néovasculaire [182].

Ces complications vasculaires rétiniennes justifient également la prescription d'un traitement antiagrégant au long cours.

CHIRURGIE OCULAIRE

Chirurgie vitréorétinienne

Dans les cas de membrane épirétinienne et de trou maculaire, une vitrectomie est indiquée en association ou non à une injection intravitréenne d'anti-TNFα [183, 184].

Chirurgie de la cataracte dans la maladie de Behçet

Une chirurgie de cataracte ne devra être envisagée qu'après une rémission complète de la poussée d'au moins trois mois [185]. Le traitement immunosuppresseur péri-opératoire devra être renforcé, à partir notamment de corticoïdes topiques, d'injections péri-oculaires ou encore de corticoïdes systémiques. Le suivi postopératoire doit être rigoureux, afin de dépister toute reprise inflammatoire.

Il existe un risque accru de cataracte secondaire. Les résultats de la chirurgie de cataracte, notamment l'acuité visuelle postopératoire, seraient moins bons dans la maladie de Behçet que dans les uvéites idiopathiques [186].

Chirurgie de glaucome secondaire

Une iridectomie périphérique devra être réalisée au laser Nd-Yag ou chirurgicalement dans les formes relatives à un mécanisme de blocage pupillaire. En l'absence de blocage pupillaire et devant un glaucome mal équilibré, une chirurgie filtrante du type trabéculectomie avec adjonction de mitomycine sera réalisée.

En cas de glaucome néovasculaire, une cyclocryothérapie peut être indiquée en association ou non aux injections locales de molécules d'anti-VEGF récemment disponibles.

SYNOPSIS DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Comme cela est souvent le cas pour des affections rares, peu d'études contrôlées sont disponibles sur l'efficacité comparative des différents moyens thérapeutiques disponibles dans la maladie de Behçet. Ainsi, les indications thérapeutiques qui peuvent être édictées se rapportent surtout à des conférences de consensus, avis d'experts ou expériences de différentes équipes acquises dans ce domaine. Par ailleurs, des scores d'activité de la maladie de Behçet ont été établis [18, 187] ; mais ceux-ci restent essentiellement utilisés pour la recherche fondamentale et clinique et apparaissent en fait peu adaptés et usités pour la pratique clinique quotidienne. À cet effet, une attitude pratique serait de considérer schématiquement [19] :

– les formes non sévères de la maladie, correspondant à la plupart de ses manifestations communes (aphtose, uvéite antérieure non sévère, atteinte articulaire…) ;

– les formes sévères, comprenant les atteintes uvéitiques postérieures et ses trois formes cliniques compliquées (entéro-, neuro- et angio-Behçet) ;

– les formes de sévérité intermédiaire, consistant en des manifestations organiques telles qu'atteintes audiovestibulaires, testiculaires, phlébites des membres inférieurs, certaines uvéites intermédiaires notamment sans vascularite…

Un synopsis indicatif de certaines indications thérapeutiques peut être proposé en ciblant le type de sévérité ainsi schématiquement décrit, le caractère réfractaire de l'atteinte ou encore certains types d'atteinte organique de la maladie.

FORMES NON SÉVÈRES

La colchicine constitue la première ligne de traitement à proposer et à garder en traitement de fond. En cas d'efficacité insuffisante, les thérapeutiques topiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment pour les atteintes articulaires) et les autres thérapeutiques médicales (dapsone, pentoxifylline) peuvent selon le cas lui être associés.

En seconde ligne, une faible corticothérapie (10 mg à 15 mg par jour, rapidement dégressive et maintenue à 3 mg à 5 mg par jour) ou la thalidomide peuvent se discuter selon le type d'organe dont l'atteinte est réfractaire.

FORMES DE SÉVÉRITÉ INTERMÉDIAIRE

En plus de la colchicine, toujours gardée en traitement de fond associée ou non à une faible corticothérapie, l'azathioprine, la ciclosporine ou l'IFNα peuvent rapidement être proposés, le choix préférentiel de la molécule se faisant selon le type de l'atteinte organique et les habitudes de chaque équipe. En cas de réponse insuffisante, les thérapeutiques immunosuppressives proposées dans les formes sévères trouveront alors une indication licite.

FORMES SÉVÈRES

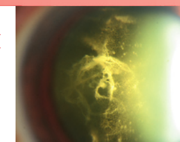
L'association cyclophosphamide et corticoïdes est souvent utilisée en traitement d'attaque en première intention, avec relais du premier pris par l'azathioprine *per os* en traitement d'entretien, celui étant gardé à faible dose en même temps que la cortisone sur plusieurs années.

Devant une rechute précoce ou sévère ou plusieurs rechutes, l'infliximab trouve son indication de choix. Selon la littérature actuellement disponible, l'infliximab est l'anti-TNFα disposant de la plus grande expérience d'utilisation et semblant disposer d'une plus grande efficacité en comparaison à l'étanercept.

L'utilisation de la ciclosporine A ainsi que du cyclophosphamide est actuellement en baisse depuis l'avènement des traitements anti-TNF. Ceux-ci peuvent en effet avoir une indication comme traitement de première ligne dans certaines indications spécifiques. Toute la difficulté et le défi des indications thérapeutiques modernes sont de pouvoir asseoir la place adéquate de cette biothérapie prometteuse mais onéreuse et non dénuée de risque dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

MANIFESTATIONS THROMBOEMBOLIQUES ET VASCULAIRES DU VASCULO-BEHÇET

En cas de thromboses profondes, en plus des thérapeutiques immunosuppressives, les anticoagulants (héparines, antivitamine K) sont bien entendu de mise et sont maintenus au long cours dans cette pathologie évoluant par poussées et rechutes — l'argument reposant sur leur caractère peu emboligène dans cette maladie



pour ne pas les prescrire systématiquement d'emblée n'est pas recevable, sauf en cas de risque hémorragique patent du fait spécifiquement d'une lésion anévrysmale menaçant de rupture [18, 30, 188].

Dans les formes sévères de cette maladie sous-tendue par un processus vascularitique, notamment en cas de vascularite rétinienne, l'*Aspégic* à visée antiagrégant plaquettaire est toujours prescrite afin d'éviter la constitution de thromboses micro- et macrovasculaires.

Des thérapeutiques de réparations chirurgicales et radio-interventionnelles des lésions des gros troncs artériels ou veineux peuvent être indiquées en association aux mesures médicales.

En pratique, tous ces traitements n'étant que suspensifs, de faibles doses d'immunosuppresseurs souvent associées à de faibles doses de cortisone (3 mg à 5 mg par jour) et d'*Aspégic* (en relais ou non des anticoagulants) sont maintenues durant plusieurs années voire décennies.

RECOMMANDATIONS DE L'EULAR CONCERNANT LES ATTEINTES OCULAIRES

Un comité d'experts multidisciplinaires internationaux de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) a récemment déterminé, sur la base d'une revue de la littérature en fonction des niveaux de preuve, des recommandations pour la prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet [189]. Ce travail a abouti au total à neuf recommandations, dont deux concernent l'ophtalmologiste :

– À tout patient atteint d'une maladie de Behçet avec une inflammation intraoculaire touchant le segment postérieur doit être proposé un traitement par corticoïdes systémiques associés à l'azathioprine :

- l'azathioprine (*Imurel* à 2,5 mg/kg par jour) a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs études contrôlées randomisées sur la fréquence des uvéites à hypopion, sur la prévention des récurrences, sur la stabilisation de l'acuité visuelle et de ses effets bénéfiques à long terme [110, 112]. Cependant, il n'existe actuellement pas assez de données pour l'utiliser en prévention primaire devant la présence de facteurs de risque d'atteintes oculaires (jeune âge, sexe masculin, par exemple) ;
- l'utilisation des corticoïdes systémiques ou en application locale s'est actuellement généralisée du fait de la rapidité et de l'efficacité admises de leurs effets anti-inflammatoires, mais sans que cela ne soit sur la base d'études contrôlées et randomisées parfaitement établies.

– À tout patient atteint d'une maladie de Behçet et présentant une atteinte ophtalmique sévère avec baisse d'acuité visuelle (plus de deux lignes sur une échelle décimale) et/ou une atteinte rétinienne (de type vascularite rétinienne ou maculopathie), il est recommandé de proposer soit de la ciclosporine A soit de l'infliximab en association avec l'azathioprine et les corticoïdes ; une alternative peut être l'utilisation de l'interféron α, associé ou non aux corticoïdes :

- la ciclosporine A (2 mg/kg à 5 mg/kg par jour) a prouvé son efficacité dans trois études ouvertes contrôlées randomisées [122, 123, 125]. Elle a montré son efficacité sur l'acuité visuelle, la fréquence et la sévérité des atteintes oculaires ;
- l'anti-TNFα infliximab a montré dans plusieurs études son efficacité dans les uvéites réfractaires, surtout en association à d'autres immunosuppresseurs [159]. Le risque de rebond inflammatoire à son arrêt est à garder en mémoire ;
- l'interféron α (IFNα) seul ou en association avec des corticoïdes reste une possibilité pour les uvéites réfractaires. Son efficacité a été prouvée dans une étude contrôlée ouverte menée par Alpsoy *et al.* [142]. L'IFNα-2a semble plus efficace que l'IFNα-2b [140]. L'IFNα ne doit pas être associé à l'azathioprine du fait d'une majoration du risque de myélosuppression sévère [190].

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN PÉDIATRIE

Les indications thérapeutiques sont les mêmes que pour l'adulte. Les formes sévères sont volontiers traitées par chlorambucil ou par anti-TNF de type infliximab [191]. Une attention particulière est portée au risque d'effets secondaires, notamment à long terme.

CONCLUSION

La connaissance et la prise en charge de la maladie de Behçet ont beaucoup évolué durant ces vingt dernières années avec, notamment, la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques, en l'occurrence les anti-TNFα. Ces avancées thérapeutiques ont surtout été permises par l'expérience acquise de leur utilisation dans d'autres pathologies inflammatoires systémiques. Des progrès restent à faire dans la compréhension de la physiopathologie, le développement de thérapeutiques spécifiques de cette affection, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

L'enjeu fonctionnel majeur de cette affection concerne l'ophtalmologiste, pour la préservation du pronostic visuel qui reste fortement menacé dans les cas de panuvéites réfractaires.

Plus généralement, des études contrôlées randomisées sont requises pour établir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient selon la sévérité et le type d'atteinte organique présentée. En effet, pour la grande majorité des moyens thérapeutiques disponibles, il manque des données solides établissant leurs bénéfices comparatifs, les résultats obtenus à leur prescription étant souvent discordants. Il existe notamment une nécessité d'évaluer les injections de corticoïdes intraoculaires dans la maladie de Behçet, notamment dans le long terme.

Les anti-TNFα semblent ouvrir une voie très prometteuse dans la prise en charge globale de cette affection, mais plusieurs questions restent en suspens : Quelle est la dose optimale ? À quelle fréquence doit être administré le traitement ? Quels immunosuppresseurs doivent leur être préférentiellement associés ? Quelle molécule doit être choisie et pour quelles indications spécifiques ? Doivent-ils être utilisés préférentiellement en traitement d'attaque ? en traitement d'entretien ?

Il semblerait que les autres voies de recherche devraient en priorité cibler certaines cytokines inflammatoires (anticorps ou molécules anti-IL-8, IL-4, IL-6, IL-1, IL-10 et IL-11), l'antigène S, le NO, l'ET-1 ou le VEGF.

Enfin, des programmes nationaux fondés sur une réelle volonté politique doivent encore soutenir les efforts déjà lourdement consentis par les associations de patients qui, malgré leur remarquable dynamisme, se sentent encore démunies et défavorisées par ce statut de maladie rare.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Shimizu T. [Behcet's syndrome – Lists of clinical and epidemical statistics]. *Nippon Rinsho* 1974, *32 No Spec.* : 2093-2102.

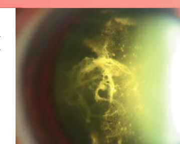
[2] Kural-Seyahi E *et al*. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003, *82* : 60-76.

[3] Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. *J Invest Dermatol* 2002, *119* : 201-205.

[4] Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 691-692.

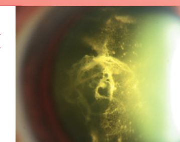
[5] Behçet H. Über rezidivierende, Aphtose, durch ein Virus verursachte geshwure am Munde, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschr* 1937, *36* : 1152-1157.

[6] Azizlerli G *et al*. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003, *42* : 803-806.
[7] Idil A *et al*. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002, *9* : 325-331.
[8] Onder M, Gurer MA. Behcet's disease: an enigmatic vasculitis. *Clin Dermatol* 1999, *17* : 571-576.
[9] Sakane T *et al*. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999, *341* : 1284-1291.
[10] Zouboulis CC *et al*. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997, *38* : 411-422.
[11] Zouboulis CC *et al*. Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 43-48.
[12] Hirohata T *et al*. Prevalence of Behcet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J* 1975, *34* : 244-246.
[13] Kotter I *et al*. Behcet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004, *31* : 133-139.
[14] Kone-Paut I *et al*. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998, *132* : 721-725.
[15] BenEzra D. Clinical aspects and diagnostic guidelines of ocular Behcet's disease. *Dev Ophthalmol* 1999, *31* : 109-117.
[16] Tugal-Tutkun I *et al*. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 373-380.
[17] Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003, *42* : 346-351.
[18] Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004, *18* : 291-311.
[19] Aouba A. Maladie de Behçet : Vascularites. *Rev Prat* 2008, *58* : 533-540.
[20] Er H *et al*. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 653-657.
[21] Saenz A *et al*. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000 : CD001084.
[22] Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, *15* : 126-136.
[23] Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001, *60* : 996-1002.
[24] Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999, *40* : 1-18.
[25] Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999, *11* : 393-398.
[26] Tanaka T *et al*. Behcet's disease and antibody titers to various heat-shock protein 60s. *Ocul Immunol Inflamm* 1999, *7* : 69-74.
[27] Chambers JC, Haskard DO, Kooner J.S. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behcet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001, *37* : 517-520.
[28] Wechsler B *et al*. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 293-301.
[29] Pirim I *et al*. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004, *64* : 293-297.
[30] Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 297-350.
[31] Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999, *118* : 451-457.
[32] Ota M *et al*. The critical region for Behcet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet* 1999, *64* : 1406-1410.
[33] Ahmad T *et al*. CARD15 polymorphisms in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005, *34* : 233-237.
[34] Marin ML *et al*. MICA polymorphism in a sample of the Sao Paulo population, Brazil. *Eur J Immunogenet* 2004, *31* : 63-71.
[35] Falk K *et al*. Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behcet's disease. *Int Immunol* 1995, *7* : 223-228.
[36] Gonzalez-Escribano MF *et al*. Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1999, *54* : 278-281.
[37] Bonnet M, Ouzan D, Trepo C. Échanges plasmatiques et acyclovir dans la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1986, *9* : 15-22.
[38] Krause I *et al*. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – A novel serologic marker for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002, *20* (4 Suppl 26) : S21-S24.
[39] Calguneri M *et al*. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996, *39* : 2062-2065.
[40] Lehner T *et al*. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991, *59* : 1434-1441.
[41] Celet B *et al*. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000, *247* : 935-939.
[42] De Smet MD, Dayan M. Prospective determination of T-cell responses to S-antigen in Behcet's disease patients and controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 3480-3484.
[43] Eksioglu-Demiralp E *et al*. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999, *26* : 826-832.
[44] Eksioglu-Demiralp E *et al*. Increased CD4+CD16+ and CD4+CD56+ T cell subsets in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 1999, *19* : 23-26.
[45] Erkilic K *et al*. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003, *12* : 107-116.
[46] Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Clin Immunol* 2000, *96* : 174-186.
[47] Levinsky RJ, Lehner T. Circulating soluble immume complexes in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1978, *32* : 193-198.
[48] Batioglu F *et al*. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, *81* : 283-285.
[49] Yilmaz G *et al*. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002, *22* : 330-335.
[50] Erdem F *et al*. Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2005, *25* : 599-603.
[51] Feki M *et al*. Hyperhomocysteinaemia is associated with uveitis but not with deep venous thrombosis in Behcet's disease. *Clin Chem Lab Med* 2004, *42* : 1417-1423.
[52] Charteris DG *et al*. Behcet's disease: activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 499-501.
[53] Yamashita N. Hyperreactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997, *14* : 11-19.
[54] Kaneko S *et al*. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997, *108* : 204-212.
[55] Takeno M *et al*. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995, *38* : 426-433.
[56] Pivetti-Pezzi P *et al*. Behcets disease in children. *Jpn J Ophthalmol* 1995, *39* : 309-314.
[57] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 509-16.
[58] Oshika T *et al*. Quantitative assessment of aqueous flare and cells in uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 1989, *33* : 279-287.

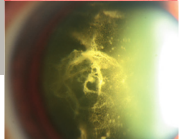


[59] Atmaca LS, Idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996, *74* : 403-406.
[60] Kalbian VV, Challis MT. Behcet's disease. Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. *Am J Med* 1970, *49* : 823-829.
[61] Pamir MN *et al*. Papilledema in Behcet's syndrome. *Arch Neurol* 1981, *38* : 643-645.
[62] Mochizuki M *et al*. A multicenter clinical open trial of FK 506 in refractory uveitis, including Behcet's disease. Japanese FK 506 Study Group on Refractory Uveitis. *Transplant Proc* 1991, *23* : 3343-3346.
[63] Imai Y. [The prognosis on Behcet's disease under long period of observation.] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1970, 74 : 1118-1120.
[64] Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A *et al*. La maladie de Behçet : 162 observations. *Ann Méd Interne (Paris)* 1999, *150* : 178-188.
[65] Ouazzani B, Benchekroun N, el Aouni A *et al*. Devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocain. *J Fr Ophtalmol* 1995, *18* : 124-127.
[66] Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975, *54* : 179-196.
[67] Binisti P. Œil et maladie de Behçet. *Rev Prat* 1999, *49* : 1999-2003.
[68] Levecq L, Disneur D, Dutrieux C *et al*. [Etiologies of intermediate, posterior, and panuveitis: a review of 201 cases.] *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999, *273* : 9-14.
[69] Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol* 2002, *9* : 239-249.
[70] Barra C, Belfort Júnior R, Abreu MT *et al*. Behçet's disease in Brazil – A review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 1991, *35* : 339-346.
[71] Yang P, Zhang Z, Zhou H *et al*. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res* 2005, *30* : 943-948.
[72] Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 2000, *343* : 1816-1817.
[73] Olivieri I *et al*. Behcet's syndrome and spondyloarthritis. *Br J Rheumatol* 1990, *29* : 409-410.
[74] Zouboulis CC *et al*. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003, *21* (4 Suppl 30) : S19-S26.
[75] Ehrlich GE. Diagnostic criteria for Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000, *27* : 2049-2050.
[76] Mizushima Y. Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991, *3* : 32-35.
[77] O'Neill TW *et al*. Validation of the International Study Group criteria for Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1994, *33* : 115-117.
[78] Atmaca LS, Batioglu F, Muftuoglu O. Fluorescein angiography and optical coherence tomography in ocular Behcet's disease. A preliminary study. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 355-360.
[79] Atmaca LS, Batioglu F. Indocyanine green videoangiography and color Doppler imaging in Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, *77* : 444-447.
[80] Bozzoni-Pantaleoni F *et al*. Indocyanine green angiographic findings in Behcet disease. *Retina* 2001, *21* : 230-236.
[81] Caca I *et al*. Color doppler imaging of ocular hemodynamic changes in Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2004, *48* : 101-105.
[82] Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001, *45* : 313-316.
[83] Verity DH *et al*. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 352-356.
[84] Yoshida A *et al*. Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* 2004, *111* : 810-815.
[85] Ando K *et al*. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 312-317.
[86] Sheu SJ, Yang CA. Macular hole in Behcet's disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2004, *20* : 558-562.
[87] Yalvac IS *et al*. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behcet disease. *J Glaucoma* 2004, *13* : 450-453.
[88] O'Duffy JD, Taswell HF, Elveback LR. HL-A antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1976, *3* : 1-3.
[89] Moore SB, O'Duffy JD. Lack of association between Behcet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucasoid patient group. *J Rheumatol* 1986, *13* : 771-773.
[90] Davatchi F. Behcet's disease. *In* : *Textbook of Clinical Rheumatology*. Howe HS, Feng PH (eds). National Arthritis Foundation, Singapore, 1998 : 298-315.
[91] Cochereau-Massin I, Wechsler B, Lehoang P *et al*. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1992, *15* : 343-347.
[92] Kurumety U, Okada AA; Usui M *et al*. Behcet's syndrome. *In* : *Ophthalmology.* Yanoff M, Duker JS (eds). Mosby, London, 1999 ; 10.18 : 1-4.
[93] Michelson JB, Chisari FV. Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1982, *26* : 190-203.
[94] Uzun S *et al*. The clinical course of Behcet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003, *30* : 499-502.
[95] Bang D *et al*. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997, *38* : 437-443.
[96] Fam AG *et al*. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981, *40* : 509-512.
[97] Borlu M *et al*. Clinical features of Behcet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006, *45* : 713-716.
[98] Yazici H *et al*. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984, *43* : 783-789.
[99] Uziel Y *et al*. Paediatric Behcet disease manifested as recurrent myositis: from an incomplete to a full-blown form. *Eur J Pediatr* 2000, *159* : 507-508.
[100] Yazici H, Fresko I. Behcet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* 2005, *23* (4 Suppl 38) : S1-S2.
[101] Espinosa G *et al*. Behcet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005, *23* (4 Suppl 38) : S64-S66.
[102] Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis* 2008, *14* : 690-699.
[103] Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behcet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology (Oxford)* 2001, *40* : 933-938.
[104] Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behcet disease:a descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol* 2003, *136* : 1114-1119.
[105] Goker B, Goker H. Current therapy for Behcet's disease. *Am J Ther* 2002, *9* : 465-470.
[106] Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004, *31* : 1241-1243.
[107] Alpsoy E *et al*. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007, *157* : 901-906.
[108] Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behcet's disease – An update. *Semin Arthritis Rheum* 2001, *30* : 299-312.
[109] Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007, *3* : 148-155.
[110] Yazici H *et al*. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990, *322* : 281-285.
[111] Acican T, Gurkan OU. Azathiopine-steroid combination therapy for pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2001, *20* : 171-174.
[112] Hamuryudan V *et al*. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997, *40* : 769-774.

[113] Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye* 1998, *12* : 783-788.
[114] Sakane T, Takeno M. Current therapy in Behcet's disease. *Skin Therapy Lett* 2000, *5* : 3-5.
[115] Davatchi F. *et al*. High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 579-584.
[116] Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 1998, *159* : 181-185.
[117] Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology* 2001, *203* : 322-324.
[118] Atmaca LS, Batioglu F. The efficacy of cyclosporin-a in the treatment of Behcet's disease. *Ophthalmic Surg* 1994, *25* : 321-327.
[119] Fujino Y *et al*. Ciclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999, *43* : 318-326.
[120] Sullu Y *et al*. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1998, *76* : 96-99.
[121] Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behcet's syndrome. *Drugs* 1991, *42* : 796-804.
[122] BenEzra D *et al*. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc* 1988, *20* (3 Suppl 4) : 136-143.
[123] Masuda K *et al*. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989, *1* (8647) : 1093-1096.
[124] Vikas A *et al*. Behcet's disease with relapsing cutaneous polyarteritis-nodosa-like lesions, responsive to oral cyclosporine therapy. *Dermatol Online J* 2003, *9* : 9.
[125] Ozyazgan Y *et al*. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 241-243.
[126] Dick AD. Experimental approaches to specific immunotherapies in autoimmune disease: future treatment of endogenous posterior uveitis? *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 81-88.
[127] Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999, *106* : 723-728.
[128] Koga T *et al*. Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behcet's disease. *Chest* 1993, *104* : 309-311.
[129] De Tran QH *et al*. Tacrolimus in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2001, *5* : 329-335.
[130] Mudun BA *et al*. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2001, *9* : 219-229.
[131] O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med* 1984, *76* : 75-84.
[132] Ermakova NA. [Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behcet's disease]. *Vestn Oftalmol* 2002, *118* : 32-35.
[133] Kazokoglu H *et al*. Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behcet's disease. *Ann Ophthalmol* 1991, *23* : 148-151.
[134] Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002, *29* : 267-279.
[135] Yurdakul S *et al*. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001, *44* : 2686-2692.
[136] Fontes V *et al*. Aphtose buccale récidivante: traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002, *129* : 1365-1369.
[137] De Wazieres B *et al*. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose : étude pilote chez 17 patients. *Rev Méd Interne* 1999, *20* : 567-570.
[138] Shek LP, Lim DL. Thalidomide in Behcet's disease. *Biomed Pharmacother* 2002, *56* : 31-35.
[139] Feron EJ *et al*. Interferon-alpha 2b for refractory ocular Behcet's disease. *Lancet* 1994, *343* (8910) : 1428.
[140] Kotter I *et al*. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 488-494.
[141] Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998, *134* : 1010-1016.
[142] Alpsoy E *et al*. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002, *138* : 467-471.
[143] Hamuryudan V *et al*. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behcet's syndrome. *J Rheumatol* 1994, *21* : 1098-1100.
[144] Calguneri M *et al*. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 492-493.
[145] Nichols JC *et al*. Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease. *J Neuroophthalmol* 2001, *21* : 109-111.
[146] Gueudry J *et al*. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 837-844 e1.
[147] Onal S *et al*. Low-dose interferon alfa-2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 1109-1110.
[148] Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001, *19* (5 Suppl 24) : S6-S12.
[149] Turan B *et al*. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Bechcet's disease: soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997, *24* : 128-132.
[150] Mege JL *et al*. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993, *20* : 1544-1549.
[151] Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004, *3* : 273-284.
[152] Hassard PV *et al*. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001, *120* : 995-999.
[153] Kram MT *et al*. Behcet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003, *46* : 118-121.
[154] Andreu M *et al*. Traitement de la maladie de Behçet sévère par un anti-TNFalpha : l'infliximab. Une observation. *Ann Méd Interne (Paris)* 2002, *153* : 414-415.
[155] Arayssi T *et al*. The efficacy of a single dose of infliximab in the treatment of Behcet's disease uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005, *23* : 427.
[156] Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behcet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001, *60* : 637.
[157] Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2001, *40* : 473-474.
[158] Sfikakis PP *et al*. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001, *358* (9278) : 295-296.
[159] Sfikakis PP *et al*. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease – Review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007, *46* : 736-741.
[160] Licata G *et al*. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 280-281.
[161] Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005, *32* : 181-183.
[162] Baki K *et al*. Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006, *65* : 1531-1532.
[163] Endo LM *et al*. Pulmonary aneurysms and intracardiac thrombi due to Behcet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. *Clin Rheumatol* 2007, *26* : 1537-1539.
[164] Munoz-Fernandez S *et al*. Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001, *358* (9293) : 1644.



[165] Giansanti F *et al*. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behcet disease. *Eur J Ophthalmol* 2004, *14* : 445-448.
[166] Katsiari CG *et al*. Successful long-term treatment of refractory Adamantiades-Behcet's disease (ABD) with infliximab: report of two patients. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 551-555.
[167] Markomichelakis NN *et al*. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 648-650.
[168] Mansour AM. Infliximab treatment of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 197-198.
[169] Thomas-Golbanov C, Sridharan S. Novel therapies in vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, *10* : 1279-1289.
[170] Avunduk MC *et al*. Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats. *Exp Eye Res* 2004, *79* : 357-365.
[171] Melikoglu M *et al*. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease : a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005, *32* : 98-105.
[172] Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behcet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2002, *41* : 1213-1214.
[173] Yucel AE *et al*. Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004, *43* : 394-396.
[174] Yasui K *et al*. Successful treatment of Behcet disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med* 1996, *124* : 891-893.
[175] Sonoda KH *et al*. Therapeutic neutrophil apheresis in patients with ocular Behcet disease. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 267-269.
[176] Kanekura T *et al*. Treatment of Behcet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004, *51* (2 Suppl) : S83-S87.
[177] Seider N *et al*. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 1287-1288.
[178] Whitcup SM *et al*. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996, *103* : 1054-1062.
[179] Kramer M *et al*. Intravitreal injections of triamcinolone acetonide for severe vitritis in patients with incomplete Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 666-667.
[180] Mumcu G *et al*. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005, *34* : 13-16.
[181] Al-Waiz MM *et al*. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J* 2005, *11* : 3.
[182] Atmaca LS. Experience with photocoagulation in Behcet's disease. *Ophthalmic Surg* 1990, *21* : 571-576.
[183] Sonoda KH *et al*. Pars plana vitrectomy assisted by triamcinolone acetonide for refractory uveitis : a case series study. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 1010-1014.
[184] Soylu M, Demircan N, Pelit A. Pars plana vitrectomy in ocular Behcet's disease. *Int Ophthalmol* 2001, *24* : 219-223.
[185] Foster CS, Fong LP, Singh G. Cataract surgery and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1989, *96* : 281-288.
[186] Ciftci OU, Ozdemir O. Cataract extraction in Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996, *74* : 74-76.
[187] Lawton G *et al*. The Behcet's disease activity index. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 149-151.
[188] Wechsler B, Du-Boutin LT, Amoura Z. Maladie de Behçet. *Rev Prat* 2005, *55* : 239-246.
[189] Hatemi G *et al*. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008, *67* : 1656-1662.
[190] Hamuryudan V *et al*. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002, *4* (11 Suppl) : 928-930.
[191] Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis associated with pediatric Behcet disease in the american midwest. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 819-827e2.1] Shimizu T. [Behcet's syndrome – Lists of clinical and epidemical statistics]. *Nippon Rinsho* 1974, *32 No Spec.* : 2093-2102.



Chapitre 30

Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

A. P. Brézin

Historique

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada a probablement été observée dès l'Antiquité. Les médecins arabes Ali-ibn-Isa et Mohammad-al-Ghâfiqî au Xe et XIIe siècles auraient déjà décrit une inflammation oculaire associée à un vitiligo [1, 2]. La dénomination de la maladie est liée à la description par Vogt en 1906 d'une poliose associée à une inflammation intraoculaire, par Harada en 1926 de cas d'uvéite postérieure avec décollements de rétine exsudatifs et pléiocytose à l'analyse du liquide cérébrospinal, et par Koyanagi en 1929 de patients présentant des dépigmentations cutanées localisées (vitiligo), des plaques d'alopécie, un blanchiment des phanères (cheveux et particulièrement cils), associés à une hypoacousie et à des acouphènes [3-5].

Dans les années trente et quarante, ces entités avec manifestations d'uvéo-méningo-encéphalite ont été reconnues comme relevant d'un processus unique et ont été regroupées sous la dénomination de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Épidémiologie

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est plus rare chez les Européens que chez les Asiatiques, les populations du pourtour méditerranéen ou les Amérindiens. Les études de population suggèrent que la fréquence augmentée de la maladie est associée aux flux de migration via le détroit de Bering, intéressant les Amérindiens d'Amérique du Nord, centrale et du Sud. Au Japon, la maladie représente 7 % à 9 % des cas d'uvéite, contre seulement 1 % à 4 % aux États-Unis [6]. Dans une série de cas américains, 41 % étaient asiatiques, 21 % blancs, 16 % « hispaniques » et 14 % noirs [7]. En France, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada représentait environ 2 % de l'ensemble des cas d'uvéites vus dans un centre de référence et 5,9 % des uvéites postérieures [8]. La fréquence de la maladie dans différentes séries de patients présentant des uvéites est récapitulée dans le tableau 30-I [9-12]. Une prédominance féminine est notée dans la plupart des études et l'âge moyen de la maladie est autour de trente-cinq ans dans la plupart des études (tableau 30-II).

Tableau 30-I – Fréquence de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada dans différentes études.

Références	Pays	Fréquence parmi les uvéites postérieures
Bodaghi, 2001 [8]	Centre de référence, France	5,9 %
McCannel, 1996 [9]	Centre primaire, Los Angeles	33 %
	Centre de référence, Los Angeles	25 %
Rodriguez, 1996 [10]	Centre de référence, Boston	5,5 %
Smith, 1993 [11]	Centre de référence, Rotterdam	3 %
Jakob, 2009 [12]	Centre de référence, Heidelberg	0,8 %*

* Parmi les uvéites postérieures et les panuvéites.

Tableau 30-II – Principales séries de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : caractéristiques générales.

Références	Pays	Nombre de patients	Classification (critères 2001)			Sexe (% femmes)	Âge moyen de début
			Forme complète	Forme incomplète	Possible		
Read, 2001 [27]	États-Unis	101		ND		67 %	35,2 ans
Bykhovskaya, 2005 [44]	États-Unis	24		ND		79 %	35 ans
Kitamura, 2005 [28]	Japon	169	11,8 %	71 %	8,9 %	56 %	44,7 ans
Touitou, 2005 [47]	France	22		ND		77 %	33,5 ans
Yang, 2007 [30]	Chine	410	66,6 %	18,5 %	14,9 %	47,5 %	35,2 ans
Abad, 2008 [21]	France	11	9 %	81 %	9 %	45 %	33,5 ans
Chee, 2009 [45]	Singapour	67		ND		59,7 %	42,3 ans

ND : non disponible.

LA MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Dans sa forme typique, il s'agit d'une panuvéite bilatérale associée à des manifestations extraoculaires, méningées, cutanées et intéressant l'oreille interne.

Sa distribution est inégale dans le monde, constituant une cause rare d'uvéite dans les populations européennes, mais très fréquente en Asie, dans les populations du bassin méditerranéen ou chez les Amérindiens.

La maladie est présumée liée à une auto-immunité à médiation cellulaire dirigée contre les mélanocytes ; certains allèles HLA de classe II sont plus fréquemment retrouvés chez les patients que dans la population générale.

La présentation antérieure de l'uvéite est le plus souvent granulomateuse. Lors de la phase aiguë de la maladie, les décollements séreux rétiniens constituent les éléments les plus caractéristiques conduisant au diagnostic. Une dépigmentation du fond d'œil est ensuite fréquemment observée.

Le pronostic est généralement favorable, si la prise en charge de la maladie est précoce et si un traitement suffisamment intense est prescrit.

Lors de la phase aiguë avec décollements séreux rétiniens, le traitement repose sur la corticothérapie topique pour le traitement de l'uvéite antérieure, ainsi que par voie générale, *per os* ou en bolus intraveineux. L'adjonction de traitements immunosuppresseurs est fréquemment proposée.

Physiopathologie

Une atteinte d'origine auto-immune des mélanocytes présents dans le tissu uvéal constitue le mécanisme présumé de la maladie. L'association à un vitiligo relèverait du même processus, ainsi que l'atteinte de l'oreille interne, aux sites où des cellules contenant de la mélanine sont présentes. Le mécanisme jouant le rôle de « gâchette » pour déclencher cette inflammation est toutefois inconnu. L'hypothèse d'un agent infectieux déclenchant des manifestations auto-immunes a été évoquée, mais n'a pas été étayée. Les données épidémiologiques et les études immunogénétiques montrent qu'un terrain génétique est associé à une susceptibilité augmentée vis-à-vis de la maladie, avec en particulier une liaison à certains sous-types HLA de classe II.

DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Une inflammation choroïdienne souvent granulomateuse, comportant des caractéristiques communes avec l'ophtalmie sympathique, a été observée dans la plupart des cas ayant pu être étudiés. Lorsqu'une inflammation granulomateuse est observée, celle-ci est caractérisée par la présence de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et de cellules géantes multinucléées [13]. Un grand nombre de ces cellules contiennent du pigment mélanique. Des nodules de Dalen-Fuchs, comportant des macrophages, des cellules épithélioïdes, des lymphocytes et des altérations de l'épithélium pigmentaire ont été également observés au stade chronique de la maladie. Les biopsies des lésions de vitiligo chez les patients atteints de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ont montré de manière similaire une perte des mélanocytes le long de la lame basale de l'épithélium et une infiltration lymphocytaire focale dans les couches superficielles.

RÉPONSE AUTO-IMMUNE ANTIMÉLANOCYTAIRE

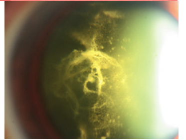
Les lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ du sang périphérique des patients atteints de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada sont cytotoxiques pour les mélanocytes *in vitro* [14]. Les études immunohistochimiques des yeux de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ont démontré une expression anormale de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II à la surface des mélanocytes choroïdiens, avec une production locale de cytokines pro-inflammatoires [15]. La présentation d'un épitope cible aux lymphocytes T dans un contexte HLA favorisant (HLA-DRB1*0405) constitue l'hypothèse physiopathogénique principale de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Cependant, le mécanisme de l'association à cet allèle HLA reste inconnu. Certains peptides dérivés des protéines TYR, TRP1, TRP2 spécifiques des mélanocytes sont reconnus à des concentrations faibles par les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [16]. Une réponse cytokinique de type Th1 est observée après stimulation par ces épitopes [17]. Chez les patients en poussée, une augmentation de l'expression du facteur de transcription T-bet associée au développement de cellules Th1 a été observée [18], avec une augmentation du niveau de l'interféron γ.

MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA ET TYPAGE HLA DE CLASSE II

Une prédisposition génétique en rapport avec certains allèles HLA de classe II a été soupçonnée de longue date. Une observation de début simultané de la maladie chez des jumeaux homozygotes porteurs de l'allèle HLA-DR4 a été rapportée [19]. Les résultats des principales associations entre allèles HLA de classe II et maladie de Vogt-Koyanagi-Harada sont récapitulés dans le tableau 30-III. Dans la population japonaise, des risques relatifs supérieurs à 50 en rapport avec certains allèles ont été rapportés [20]. La fréquence augmentée de l'allèle HLA-DRB1*04 a été observée chez les patients hispaniques, japonais, chinois, coréens, brésiliens, italiens et français. Parmi les sous-types de l'HLA-DRB1*04, l'allèle HLA-DRB1*0405 est le plus fréquemment retrouvé, y compris dans une proportion des deux tiers chez des patients français [21]. Chez des patients hispaniques du sud de la Californie, les allèles HLA-DR4 et, surtout, HLA-DR1 étaient associés à un risque relatif significatif de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [22]. Chez les patients indiens Mestizos du sud de la Californie, les allèles DRB1*01 et/ou DRB1*04 étaient retrouvés chez 93,1 % des patients [23]. Enfin, certains haplogroupes KIR

Tableau 30-III – Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et typage HLA de classe II.

Références	Population	Principaux résultats
Islam, 1994 [20]	Japonais	DR4 93 % des patients (risque relatif 17,4) DRQ4 83 % des patients (risque relatif 9,9) HLA-DQAI*0301 100 % des patients (risque relatif 56,5)
Weisz, 1995 [22]	Hispaniques Californie	DR4 56 % des patients (risque relatif 1,96) DR1 36 % des patients (risque relatif 4,11)
Abad, 2008 [21]	France	DRB1*04 35 % des patients, dont DRB1*0405 71 %
Levinson, 2004 [23]	Amérindiens Mestizos Californie	DRB1*04 chez 22 patients (75,9 %) (risque relatif de l'ensemble des allèles DR4 2,60)



(*Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*) spécifiques d'allèles HLA de classe I ont été retrouvés de manière significative en association avec la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [24].

Critères diagnostiques

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada a été l'une des premières formes d'uvéite pour laquelle des critères diagnostiques ont été proposés. Historiquement, les critères de Sugiura et de l'*American Uveitis Society* comportaient trois symptômes majeurs pour le diagnostic de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : uvéite antérieure bilatérale, décollements séreux rétiniens observés en angiographie fluorescéinique et pléiocytose à l'analyse du liquide cérébrospinal [25, 26]. Par ailleurs, les autres symptômes de la maladie (hypoacousie, vertiges, poliose, vitiligo) étaient considérés mineurs, avec une valeur d'appoint pour le diagnostic. En 1999, une conférence internationale de consensus (*Vogt-Koyanagi-Harada syndrome : first international workshop*) a réuni les ophtalmologistes experts de la maladie et a défini des critères diagnostiques révisés de la maladie (tableau 30-IV) [27]. Ces critères permettent de classer les formes de la maladie selon leur caractère « complet », « incomplet » ou « possible », lesquelles regroupent les atteintes oculaires isolées. La spécificité des critères révisés est excellente dans la forme complète. Toutefois, la sensibilité est inférieure à celle des critères historiques. Dans une série de cent soixante-neuf patients japonais préalablement identifiés en tant qu'atteints de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada selon les critères de Sugiura, seuls 11,8 % étaient classés en tant qu'atteints d'une forme complète, 71 % étaient atteints de forme incomplète et 8,9 % de forme possible [28]. Une minorité de patients (8,3 %), en particulier ceux ayant subi des interventions de cataracte, étaient exclus du diagnostic de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Le caractère tardif de l'apparition de certaines manifestations, en particulier cutanées, est à l'origine du classement en tant que forme incomplète de nombreux cas, en particulier chez les patients européens [21].

L'évolution de la maladie a été classiquement décrite en quatre phases [6] :

– prodromale, avec des manifestations neurologiques et auditives ;

– uvéitique aiguë, avec une choroïdite diffuse, susceptible de se manifester par des décollements de rétine exsudatifs et une papillite, avec ou sans autres signes d'inflammation intraoculaire ;

– uvéitique chronique, caractérisée par la survenue variable d'une dépigmentation du fond d'œil (*sunset glow fundus* ou fond d'œil en « lueur de coucher de soleil ») et du limbe (signe de Sugiura) ;

– récidivante chronique, interrompant la phase chronique par des épisodes d'uvéite antérieure, susceptible d'être récidivante et/ou chronique.

Toutefois, d'importantes variations peuvent être observées par rapport à cette description.

L'atteinte est bilatérale, le plus souvent d'installation simultanée des deux côtés (tableau 30-V).

Tableau 30-IV – Critères diagnostiques révisés de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

1. Absence d'antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie oculaire ayant précédé le début de l'uvéite
2. Absence d'élément clinique ou d'examen complémentaire évoquant une autre maladie oculaire
3. Atteinte oculaire bilatérale, pour laquelle les critères A ou B doivent être remplis, selon le stade de la maladie lorsque le patient est examiné
A. *Manifestations précoces de la maladie*
1. Éléments en faveur d'une choroïdite diffuse (sans ou avec une uvéite antérieure, une hyalite ou une papillite), pouvant se manifester selon l'une des manières suivantes :
a. Zones localisées de liquide sous-rétinien
b. Décollements séreux rétiniens bulleux
2. Dans les cas douteux à l'examen du fond d'œil, les deux éléments suivants doivent être également présents :
a. Zones focales de retard de perfusion choroïdienne, zones multifocales de fuite en « tête d'épingle », grandes zones d'hyperfluorescence en « plaque », mélange avec le liquide sous-rétinien et hyperfluorescence de la papille (liste par ordre d'apparition au cours de la séquence) en angiographie à la fluorescéine
b. Épaississement choroïdien diffus, sans signe de sclérite postérieure en échographie
B. *Manifestations tardives de la maladie*
1. Histoire de la maladie suggérant un antécédent de manifestations selon 3A, ainsi que soit (2) et (3) selon ci-dessous ou signes multiples selon (3)
2. Dépigmentation oculaire (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante) :
a. Fond d'œil en « lumière de coucher de soleil » (*sunset glow fundus*)
b. Signe de Sugiura
3. Autres signes oculaires (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante) :
a. Cicatrices choroïdiennes dépigmentées nummulaires
b. Accumulation et/ou migrations de l'épithélium pigmentaire rétinien
c. Uvéite antérieure récidivante ou chronique
4. Manifestations neurologiques ou auditives (pouvant avoir été résolutives au moment de l'examen) (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante) :
a. Signes méningés (malaise, fièvre, céphalées, nausées, douleurs abdominales, raideur de la nuque et du dos ou combinaison de ces manifestations. Cependant, des céphalées à elles seules ne peuvent suffire pour définir des signes méningés)
b. Acouphènes
c. Pléiocytose à l'examen du liquide cérébrospinal
5. Manifestations tégumentaires (qui ne peuvent pas avoir précédé le début de l'atteinte oculaire ou du système nerveux central) (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante) :
a. Alopécie
b. Poliose
c. Vitiligo

Forme complète : les critères 1 à 5 doivent être présents.
Forme incomplète : les critères 1 à 3 doivent être présents et le critère 4 ou le critère 5.
Maladie possible – Forme oculaire isolée : les critères 1 à 3 doivent être présents.

Tableau 30-V – Intervalle entre l'atteinte uni- et l'atteinte bilatérale (d'après Yang *et al.* [30]).

Atteinte simultanée	77,6 %
± 3 jours	18,5 %
± 7 jours	3,7 %
± 14 jours	0,2 %

Manifestations oculaires

SIGNE DE SUGIURA

Le signe de Sugiura, ou vitiligo périlimbique, est décrit chez les patients asiatiques comme la plus précoce des manifestations de dépigmentation liée à la maladie [29]. Cette atteinte est plus rarement ou plus tardivement observée chez les patients européens.

SEGMENT ANTÉRIEUR

La présentation la plus typique de l'uvéite antérieure de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est granulomateuse, avec des précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton ». Des nodules de Koeppe ou de Busacca peuvent également être observés. Des synéchies iridocristalliniennes sont fréquentes, observées dans 31,8 % des cas d'une série de trois cent trente-sept patients (fig. 30-1) [30]. Dans une autre série, comportant cent trois patients, une cataracte compliquait l'évolution de la maladie dans 44 % des cas et un glaucome secondaire était observé dans 27 % des cas [31]. L'uvéite antérieure est susceptible d'avoir une évolution indépendante des manifestations du segment postérieur. Des récidives inflammatoires antérieures peuvent être observées, y compris lorsque toutes les autres composantes de la maladie sont contrôlées [32].

Le suivi des patients au *laser flare meter* montre une rupture de la barrière hémato-aqueuse à la phase aiguë de la maladie et lors des récidives [33]. Le retour à la normale des mesures du *flare* est plus long que celui de la disparition des cellules dans la chambre antérieure. Par ailleurs, la rupture de la barrière hémato-aqueuse est d'autant plus marquée que les récidives inflammatoires sont fréquentes ou prolongées.

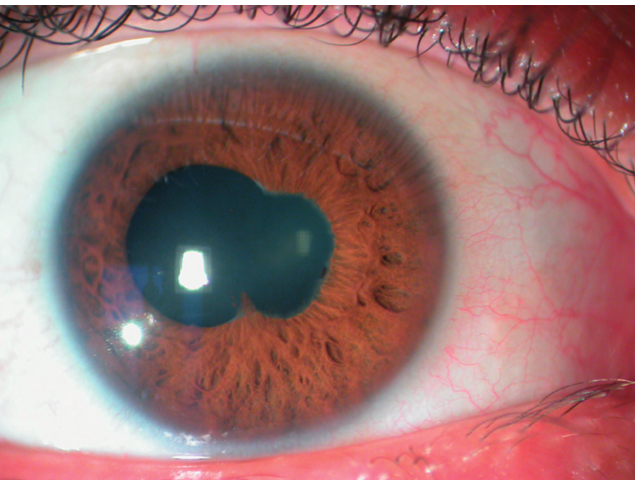


Fig. 30-1 ***Synéchies iridocristalliniennes irréversibles compliquant une inflammation non contrôlée du segment antérieur au cours d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.***

SEGMENT POSTÉRIEUR

L'inflammation vitréenne est d'intensité variable au cours de la maladie, parfois absente. À la phase aiguë de la maladie, les décollements séreux rétiniens et l'œdème papillaire constituent les éléments les plus caractéristiques conduisant au diagnostic de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Les aspects angiographiques de la maladie sont décrits ci-après. Sous traitement, l'évolution est marquée par une réapplication des décollements rétiniens. Toutefois, plusieurs complications peuvent influencer le pronostic. Dans une série de cent un patients, Read *et al.* relevaient 11 % de cas de néovascularisation choroïdienne et 6 % de cas de fibrose sous-rétinienne (fig. 30-2) [31]. Kuo *et al.* rapportaient dix cas de fibrose sous-rétinienne, soit 8 % des patients suivis pendant une période de vingt ans avec un diagnostic de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [34]. Cependant, malgré cette fibrose sous-rétinienne, l'acuité visuelle restait supérieure ou égale à 5/10 dans 35 % des yeux de l'étude. Par ailleurs, des manifestations similaires ont été décrites par d'autres auteurs, comme des plis choroïdiens, présents chez 12 % d'une série de quatre-vingt-quinze patients [35].



Fig. 30-2 ***Dépigmentation, plis et fibrose sous-rétinienne après réapplication des décollements séreux rétiniens.***

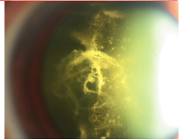
ANGIOGRAPHIE FLUORESCÉINIQUE

À la phase aiguë de la maladie, de nombreux points hyperfluorescents sont présents au niveau de l'épithélium pigmentaire. Ces points augmentent en taille progressivement au cours de la séquence angiographique et diffusent autour d'eux dans l'espace sous-rétinien et sous l'épithélium pigmentaire (fig. 30-3 et 30-4). La fluorescéine pénètre ensuite l'espace sous-rétinien et délimite les multiples décollements de rétine exsudatifs. Une hyperfluorescence papillaire, en rapport avec l'œdème papillaire, est visible. En revanche, les engainements vasculaires rétiniens sont rares et l'imprégnation des parois des vaisseaux ne constitue pas une caractéristique habituelle de la maladie.

À la phase chronique, des migrations diffuses de pigment sont visibles au niveau de l'épithélium pigmentaire. L'angiographie fluorescéinique prend alors un aspect « mité », avec de nombreuses zones hyperfluorescentes correspondant à un effet « fenêtre » lié aux pertes de pigmentation de l'épithélium pigmentaire.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

À la phase aiguë de la maladie, une vasculopathie inflammatoire choroïdienne a été suggérée par les examens au vert d'indocya-



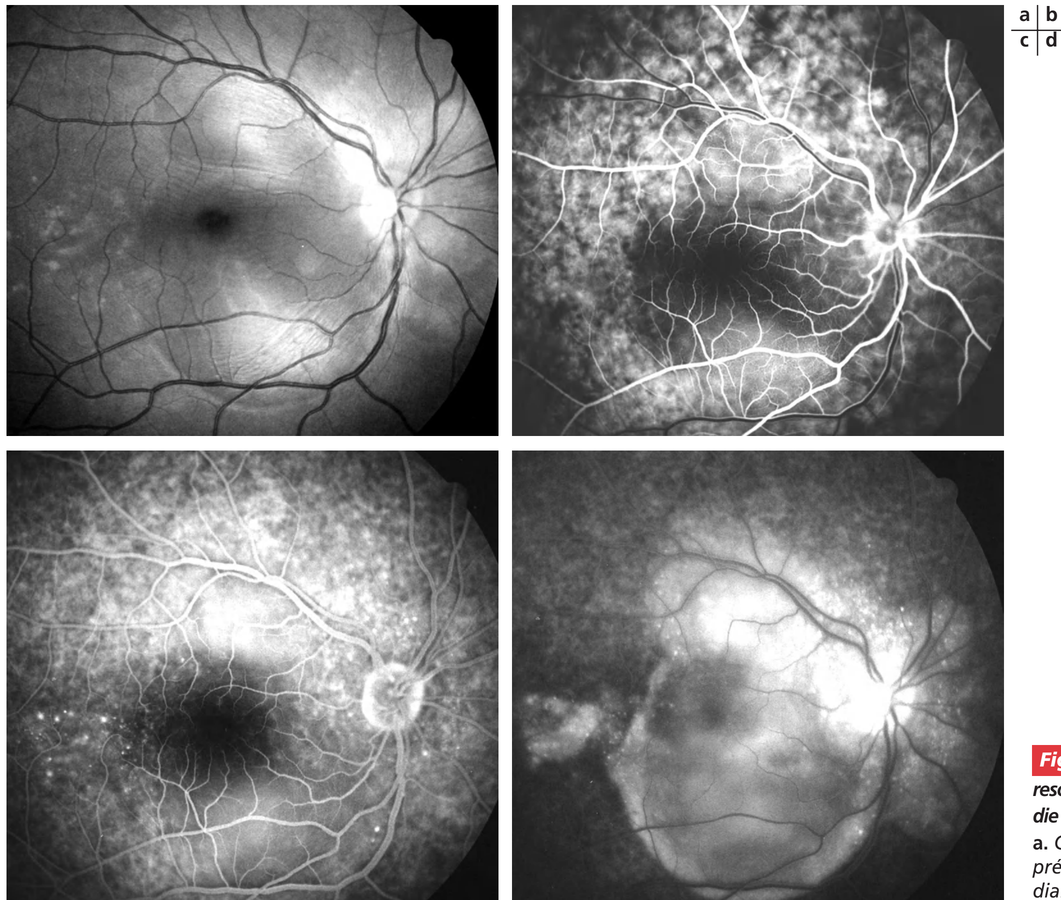


Fig. 30-3 ***Angiographie fluorescéinique au cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.***
a. *Cliché anérythre.* **b.** *Temps précoce.* **c.** *Temps intermédiaire.* **d.** *Temps tardif.*

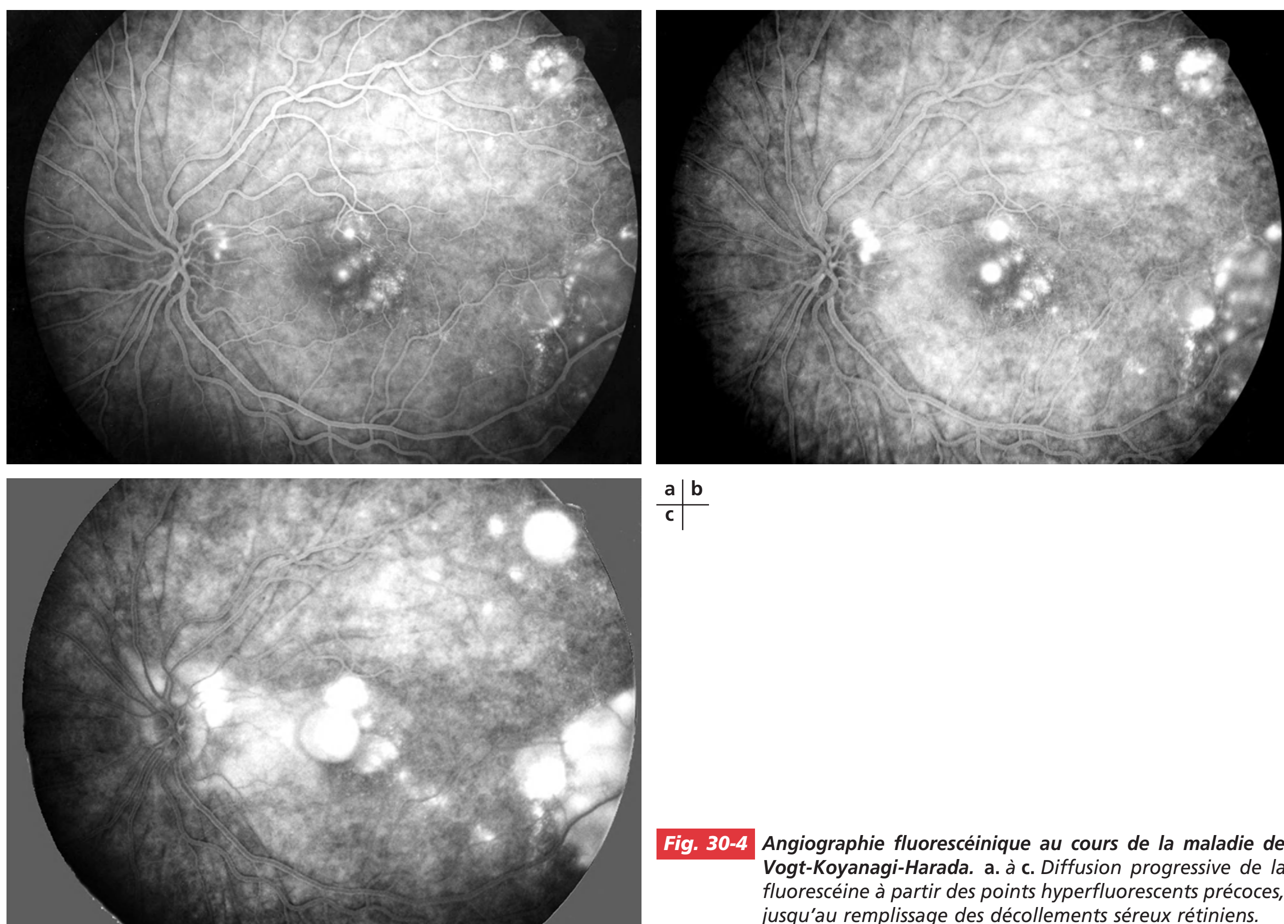


Fig. 30-4 ***Angiographie fluorescéinique au cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.*** **a.** *à* **c.** *Diffusion progressive de la fluorescéine à partir des points hyperfluorescents précoces, jusqu'au remplissage des décollements séreux rétiniens.*

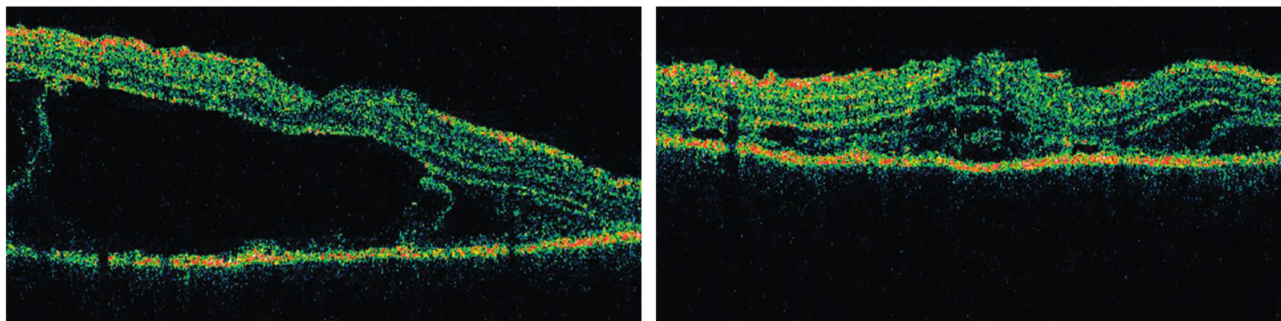


Fig. 30-5 ***Analyse en tomographie en cohérence optique (OCT) des décollements séreux rétiniens.***
a. *Vaste décollement séreux rétinien.* **b.** *Décollement séreux rétinien résiduel.*

a | b

nine [36]. À la phase précoce de la séquence angiographique, des délais de remplissage de la choriocapillaire sont visibles, puis des diffusions à partir des vaisseaux choroïdiens sont observées. À la phase tardive de la séquence, les aspects habituels de la vascularisation choroïdienne ne sont plus visibles et une hyperfluorescence diffuse est observée.

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'imagerie en OCT a permis d'observer les décollements séreux rétiniens caractéristiques de la maladie et leur réapplication après traitement [37]. Des images de murs verticaux fins, formant des espaces sous-rétiniens kystiques, sont en rapport avec le caractère multilobulaire et non confluent des décollements séreux (fig. 30-5). Ces images permettent de formuler des hypothèses concernant la physiopathogénie de la maladie. Dans un premier temps, l'inflammation choroïdienne est responsable d'une rupture de la barrière formée par l'épithélium pigmentaire de la rétine, conduisant alors à une accumulation de liquide sous-rétinien. Une membrane fibrineuse se forme alors sur l'épithélium pigmentaire de la rétine. L'afflux de liquide sous-rétinien pousse cette membrane fibrineuse qui, en se détachant, forme des septa, lesquels divisent l'espace sous-rétinien en compartiments [38].

ÉCHOGRAPHIE OCULAIRE

L'échographie peut être utile au diagnostic dans des cas atypiques et/ou lorsque le fond d'œil est difficilement visible, notamment en présence de synéchies iridocristalliniennes ou d'une cataracte. L'échographie est notamment utile en cas de doute diagnostique avec une sclérite postérieure compliquée par contiguïté d'un décollement séreux rétinien. Au cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, un épaississement choroïdien diffus peut être détecté échographiquement [39].

Manifestations extra-oculaires

La fréquence des manifestations extra-oculaires dans les principales séries de patients atteints de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est récapitulée dans le tableau 30-VI.

SIGNES NEUROLOGIQUES

Un syndrome méningé avec raideur de la nuque et céphalées est fréquent à la phase prodromale de la maladie. Quelques cas d'état confusionnel ont été rapportés, ainsi que certains déficits neurologiques focaux.

Une pléiocytose peut être détectée après ponction lombaire et analyse du liquide cérébrospinal, même lorsqu'aucun signe clinique méningé n'est présent. La méningite est lymphocytaire, transitoire, généralement uniquement observée dans les deux mois qui suivent les manifestations initiales de la maladie. Trois cas d'association avec un syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés [40].

Un parallèle entre la sévérité de l'inflammation du système nerveux central et l'apparition d'un fond d'œil en *sunset glow* a été rapporté [41].

MANIFESTATIONS AUDITIVES

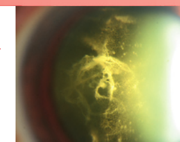
Une hypoacousie affecte entre un tiers et trois quarts des patients selon les séries. Des acouphènes sont occasionnellement rapportés à la phase prodromale de la maladie, ainsi que des sensations de vertige. Les atteintes cochléaires affectent surtout les fréquences hautes, à partir de 4 kHz et au-delà. Dans une série rétrospective de vingt-quatre patients, huit présentaient une perte auditive d'au moins 25 dB sur deux fréquences ou plus [42].

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Une hyperesthésie cutanée est parfois rapportée à la phase prodromale de la maladie. La poliose (décoloration) au niveau des cils, des sourcils ou de mèches de cheveux est plutôt un signe tardif de la maladie. De même, le vitiligo est plutôt une manifestation survenant à distance des signes initiaux d'uvéite, correspondant à la dépigmentation du fond d'œil. Le vitiligo peut être localisé de manière variable, atteignant fréquemment les paupières (fig. 30-6), le tronc et également le sacrum. Un parallèle entre le vitiligo et la dépigmentation du fond d'œil est habituel. Des cas exceptionnels de vitiligo à bordures inflammatoires ont été rapportés [43]. Les études immunohistochimiques de ces cas suggéraient l'implication de phénomènes cytotoxiques à médiation par des lymphocytes

Pronostic et traitement

Si la prise en charge de la maladie est précoce et si un traitement suffisamment intense est prescrit, le pronostic est généralement favorable. Le tableau 30-VII récapitule l'acuité visuelle mesurée chez les patients de différentes études. La série de quatre cent dix patients de Yang *et al.* démontrait des différences pronostiques marquées selon le délai entre les premiers signes de la maladie et la prise en charge thérapeutique [30].



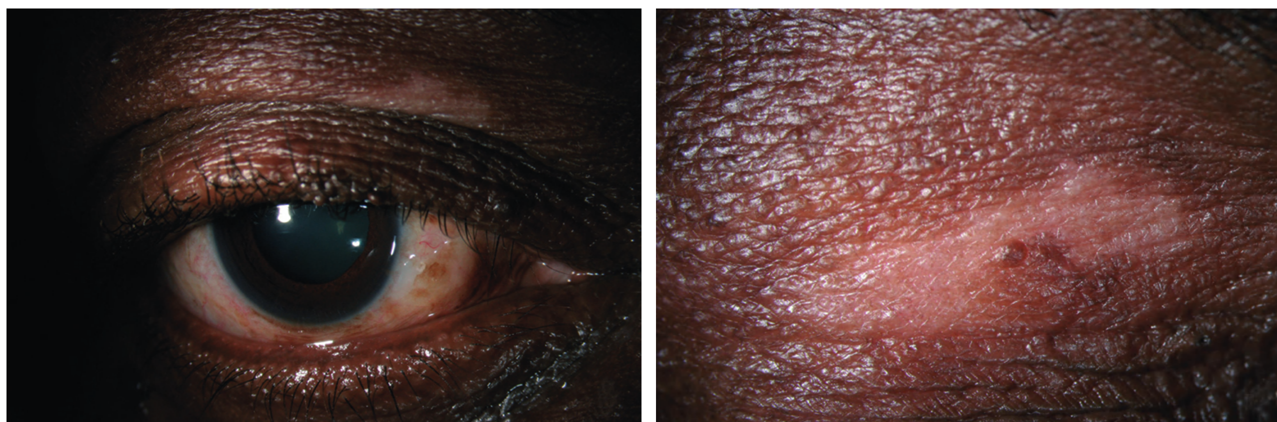


Fig. 30-6 *Vitiligo palpébral.*

Tableau 30-VI – Principales séries de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : signes extraoculaires.

Références	Fréquence globale des manifestations extraoculaires	Méningite ou syndrome méningé	Acouphènes	Hypoacousie	Alopécie	Poliose	Vitiligo
Bykhovskaya, 2005 [44]	88 %	37 %	46 %	46 %	8 %	71 %	71 %
Kitamura, 2005 [28]	ND	71,6 %	27,2 %	ND	3 %	13 %	7,7 %
Touitou, 2005 [47]	ND	90,9 %	36,4 %	31,8 %	13,6 %	50 %	31,8 %
Yang, 2007 [30]	85,1 %	52,4 %	43,7 %	29,3 %	39,8 %	36,6 %	21,5 %
Abad, 2008 [21]	72,7 %	72,7 %	18 %	27 %	12,5 %	12,5 %	25 %
Chee, 2009 [45]	ND	ND	ND	4,5 %	ND	ND	60,5 %

ND : non disponible.

Tableau 30-VII – Principales séries de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : pronostic visuel.

Références	Durée de suivi	Acuité visuelle finale
Read, 2001 [27]	ND	Acuité visuelle ≥ 5/10 dans 49 % des cas
Bykhovskaya, 2005 [44]	Médiane : 17 mois	Incidence d'acuité visuelle ≤ 4/10 : 9 % par personne-année
Touitou, 2005 [47]	ND	Acuité visuelle ≥ 5/10 dans 60,7 % des cas
Yang, 2007 [30] *	Moyenne : 11 mois	Acuité visuelle ≥ 5/10 dans 62,5 % des cas
	Groupe 1	Incidence d'acuité visuelle < 1/10 : 1,9 % par œil-année
	Groupe 2	Incidence d'acuité visuelle < 1/10 : 1,2 % par œil-année
	Groupe 3	Incidence d'acuité visuelle < 1/10 : 6 % par œil-année
Chee, 2009 [45]	3 ans	Acuité visuelle ≥ 5/10 dans 67 % des cas

* Yang, 2007 :
– Groupe 1 : patients ayant consulté moins de 2 semaines après les premiers signes d'uvéite.
– Groupe 2 : patients ayant consulté entre 2 semaines et 2 mois après les premiers signes d'uvéite.
– Groupe 3 : patients ayant consulté plus de 2 mois après les premiers signes d'uvéite.
ND : non disponible.

Tableau 30-VIII – Séries de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : méthodes thérapeutiques utilisées.

Références	Patients traités par immunosuppresseurs		Immunosuppresseurs utilisés
Bykhovskaya, 2005 [44]	65 %		Azathioprine 7/13 (54 %) Ciclosporine 3/13 Méthotrexate 3/13 Mycophénolate mofétil 2/13 Agents alkylants 2/13
Touitou, 2005 [47]	15,7 %		Ciclosporine Azathioprine Interféron α
Yang, 2007 [30] *	Groupes 1 et 2	Patients ayant des décollements de rétine exsudatifs « sévères » Ou : Patients ayant présenté des effets secondaires « sévères » de la corticothérapie Ou : Patients présentant une uvéite antérieure persistante	Ciclosporine Chlorambucil
	Groupe 3	Tous les patients	

* Yang, 2007 :
– Groupe 1 : patients ayant consulté moins de 2 semaines après les premiers signes d'uvéite.
– Groupe 2 : patients ayant consulté entre 2 semaines et 2 mois après les premiers signes d'uvéite.
– Groupe 3 : patients ayant consulté plus de 2 mois après les premiers signes d'uvéite.

Le tableau 30-VIII récapitule les méthodes thérapeutiques utilisées dans des séries de patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. En l'absence d'étude prospective randomisée contrôlée qui comparerait une modalité thérapeutique avec une autre au cours de la maladie, de nombreuses décisions thérapeutiques gardent un caractère empirique. Cependant, dans la série de patients américains de Bykhovskaya *et al.*, l'utilisation d'immunosuppresseurs était associée à une réduction du risque de baisse d'acuité visuelle sous le seuil de 5/10 (risque relatif 0,33 ; $p = 0{,}05$) et à une réduction du risque encore plus marquée pour le seuil de 1/10 (risque relatif 0,08 ; $p = 0{,}04$) [44]. Dans la série de patients de Singapour de Chee *et al.*, l'utilisation d'une corticothérapie systémique à haute dose (1 mg/kg et plus par jour par voie orale ou intraveineuse) était associée à une diminution du risque d'inflammation persistante (risque relatif 0,2 ; $p = 0{,}04$) [45]. La comparaison rétrospective entre l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse puis orale ou leur administration d'emblée orale ne montrait pas de différence significative sur le plan du pronostic [46].

Pour tous les auteurs, outre le traitement systémique, les manifestations d'uvéite antérieure justifient un traitement topique reposant sur l'association d'un collyre cycloplégique et de collyres corticoïdes.

Bibliographie

[1] Pattison EM. Uveo-meningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada). *Arch Neurol* 1965, *12* : 197-205.

[2] Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease : inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol* 2007, *27* : 67-79.

[3] Vogt A. Frühzeitiges Ergrauen der Zilien und Bemerkungen über den sogenannten platlzlichen Eintritt dieser Verfinderung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1906, *4* : 228-242.

[4] Koyanagi Y. Dysakusis, Alopecia und Poliosis bei schwerer Uveifis nicht traumatischen Ursprungs. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1929, *82* : 194-211.

[5] Harada E. [Clinical study of non suppurative choroiditis : a report of acute diffuse choroiditis]. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1926, *30* : 356-378.

[6] Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995, *39* : 265-292.

[7] Ohno S, Char DH, Kimura SJ *et al*. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977, *83* : 735-740.

[8] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B *et al*. Chronic severe uveitis : etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine* 2001, *80* : 263-270.

[9] McCannel CA, Holland GN, Helm CJ *et al*. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996, *121* : 35-46.

[10] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al*. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.

[11] Smith RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 71-76.

[12] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al*. Uveitis subtypes in a German Interdisciplinary Uveitis Center. Analysis of 1 916 patients. *J Rheumatol* 2009, *36* : 127-136.

[13] Perry HD, Font RL. Clinical and histopathologic observations in severe Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977, *83* : 242-254.

[14] Maezawa N, Yano A. Two distinct cytotoxic T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. *Microbiol Immunol* 1984, *28* : 219-231.

[15] Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 1270-1274.

[16] Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC *et al*. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 2465-2471.

[17] Norose K, Yano A. Melanoma specific Th1 cytotoxic T lymphocyte lines in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 1002-1008.

[18] Li B, Yang P, Zhou H *et al*. Upregulation of T-bet expression in peripheral blood mononuclear cells during Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 1410-1412.

[19] Rutzen AR, Ortega-Larrocea G, Schwab IR *et al*. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 239-240.

[20] Islam SM, Numaga J, Fujino Y *et al*. HLA class II genes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 3890-3896.

[21] Abad S, Monnet D, Caillat-Zucman S *et al*. Characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada disease in a French cohort : ethnicity, systemic manifestations, and HLA genotype data. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 3-8.

[22] Weisz JM, Holland GN, Roer LN *et al*. Association between Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and HLA-DR1 and -DR4 in Hispanic patients living in southern California. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1012-1015.

[23] Levinson RD, See RF, Rajalingam R *et al*. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in Mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Southern California. *Hum Immunol* 2004, *65* : 1477-1482.

[24] Levinson RD, Du Z, Luo L *et al*. KIR and HLA gene combinations in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol* 2008, *69* : 349-353.

[25] Sugiura S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 1978, *22* : 9-35.

[26] Read RW, Rao NA. Utility of existing Vogt-Koyanagi-Harada syndrome diagnostic criteria at initial evaluation of the individual patient : a retrospective analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 227-234.

[27] Read RW, Holland GN, Rao NA *et al*. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease : report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 647-652.

[28] Kitamura M, Takami K, Kitaichi N *et al*. Comparative study of two sets of criteria for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada's Disease. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 1080-1085.

[29] Friedman AH, Deutsch-Sokol RH. Sugiura's sign : peri-limbal vitiligo in the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 1981, *88* : 1159-1165.

[30] Yang P, Ren Y, Li B *et al*. Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology* 2007, *114* : 606-614.

[31] Read RW, Rechodouni A, Butani N *et al*. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 599-606.

[32] Taylor S, Lightman S. Recurrent anterior uveitis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 922-923.

[33] Fang W, Zhou H, Yang P *et al*. Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 182-185.

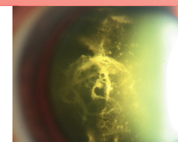
[34] Kuo IC, Rechdouni A, Rao NA *et al*. Subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1721-1728.

[35] Wu W, Wen F, Huang S *et al*. Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 900-901.

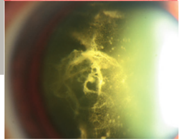
[36] Herbort CP, Bouchenaki N. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2001, *108* : 54-64.

[37] Parc C, Guenoun J-M, Dhote R *et al*. Optical coherence tomography in the acute and chronic phases of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 225-227.

[38] Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 260-265.



[39] Forster DJ, Cano MR, Green RL *et al*. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol* 1990, *108* : 1421-1426.
[40] Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC *et al*. An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 615-619.
[41] Keino H, Goto H, Mori H *et al*. Association between severity of inflammation in CNS and development of sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 1140-1142.
[42] Ondrey FG, Moldestad E, Masroianni MA *et al*. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope* 2006, *116* : 1873-1876.
[43] Tsuruta D, Hamada T, Teramae H *et al*. Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 2001, *44* : 129-131.
[44] Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH *et al*. Vogt-Koyanagi-Harada disease : clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 674-678.
[45] Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 154-161.
[46] Read RW, Yu F, Accorinti M *et al*. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 119-124.
[47] Touitou V, Escande C, Bodaghi B *et al*. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *J Fr Ophtalmol* 2005, *28* : 9-16.



Chapitre 31

Sclérose en plaques et uvéites

Ch. Stathopoulos

Sclérose en plaques

Généralités

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante inflammatoire chronique du système nerveux central. Son nom repose sur les lésions, décrites dès 1835 par Jean Curveilhier puis détaillées par Jean-Martin Charcot (1868), provoquées par la destruction et la cicatrisation (sclérose) de la myéline avec une répartition topographique caractéristique en plaques, multiples et disséminées dans le système nerveux central (encéphale, nerf optique et moelle épinière). Environ 80 % des cas de sclérose en plaques se déclarent sous une forme rémittente-progressive, caractérisée par des symptômes évoluant sur une période de plusieurs jours, se stabilisant puis s'améliorant en quelques semaines, spontanément ou en réponse à un traitement par corticothérapie. Cette forme, touchant deux fois plus de femmes que d'hommes, est susceptible d'évoluer vers une forme secondairement progressive. Le reste des cas (20 %) se manifeste sous une forme progressive d'emblée qui, elle, affecte les hommes et les femmes de manière égale [1].

Actuellement, le diagnostic de la sclérose en plaques se fait selon les critères révisés de McDonald qui incluent des éléments cliniques, paracliniques — IRM (fig. 31-1), potentiels évoqués et analyse du liquide cérébrospinal — et visent une prise en charge précoce de la maladie [2]. Ces critères sont résumés dans le tableau 31-I.

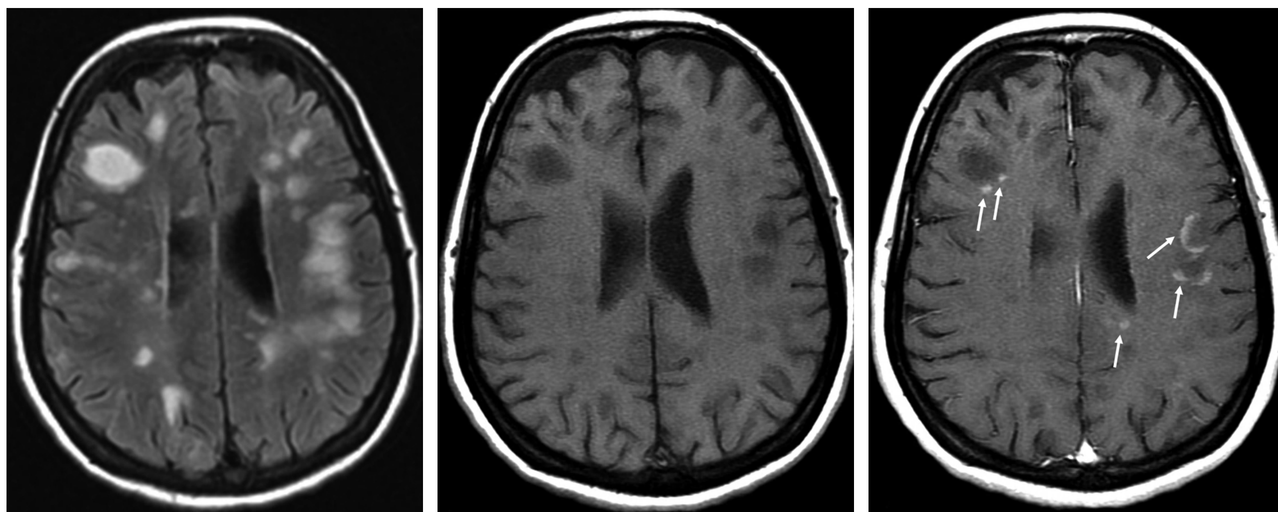
Épidémiologie

La sclérose en plaques est la plus fréquente des pathologies neurologiques chroniques invalidantes du jeune adulte et touche une fois et demi à deux fois plus de femmes que d'hommes. La prévalence de la maladie varie géographiquement, ce qui a conduit à identifier trois zones de fréquences :

– une zone de risque élevé (Royaume-Uni, Europe de l'Ouest, nord des États-Unis, sud du Canada), avec une prévalence estimée entre trente et quatre-vingts cas pour 100 000 habitants ;

– une zone de risque moyen (sud de l'Europe, sud des États-Unis et Australie), avec une prévalence estimée entre cinq et quinze cas pour 100 000 habitants ;

– une zone de bas risque (Asie et Afrique), avec une prévalence inférieure à cinq cas pour 100 000 habitants.



a | b | c

Fig. 31-1 ***Patiente de trente-trois ans présentant des troubles sensitifs du membre supérieur droit et ayant un antécédent de névrite optique. IRM en coupes axiales.*** **a.** *FLAIR.* **b.** *T1.* **c.** *T1 avec injection d'un chélate de gadolinium. Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire (au moins neuf) et sous-corticale (au moins une) (a), certaines des lésions prenant le contraste (rehaussement entre les images b et c : flèches). La sémiologie en IRM est compatible avec une sclérose en plaques (critères de McDonald). (Clichés O. Naggara, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.)*

Tableau 31-I – Critères diagnostiques de McDonald.
Les critères ont été publiés en 2001 puis révisés en 2005 (Polman, 2005) [2].

Présentation clinique	Éléments complémentaires requis pour le diagnostic
Deux poussées[a] ou plus Deux sites affectés ou plus	Aucun
Deux poussées[a] ou plus Un seul site affecté	Dissémination spatiale[b] des lésions démontrée : – à l'IRM[c] – ou par un liquide cérébrospinal positif[e] ou par la présence d'autres lésions à l'IRM[c] compatibles avec une sclérose en plaques – ou par une poussée[a] clinique ultérieure dans un site différent
Une poussée[a] Deux sites affectés ou plus	Dissémination spatiale[b] des lésions : – à l'IRM[c] – ou sur une deuxième poussée[a] clinique
Une seule poussée[a] Une seule lésion clinique objectivée	Dissémination spatiale[b] des lésions : – à l'IRM[c] – ou au moins deux lésions évocatrices à l'IRM[c] et liquide cérébrospinal positif[e] *Et* Dissémination temporelle[d] : – sur des IRM[c] successives – ou sur une deuxième poussée[a] clinique
Progression insidieuse évocatrice de sclérose en plaques (forme progressive d'emblée)	Une année de progression de la maladie (établie de manière prospective ou rétrospective) et deux des critères suivants : – liquide cérébrospinal positif[e] – IRM cérébrale[c] positive (9 lésions T2 ou au moins 4 lésions T2 avec des PEV positifs[f]) – IRM médullaire[c] positive (2 lésions focales T2)

a. Une poussée est définie comme un déficit neurologique compatible avec une sclérose en plaques. Durée minimale de 24 heures. Constatation objective ou subjective (compte rendu subjectif étayé par des éléments objectifs). Exclure les pseudo-attaques ou les épisodes paroxysmaux isolés.
b. Deux lésions de localisations différentes.
c. Critères IRM : au moins trois des caractéristiques suivantes :
– une lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou neuf lésions avec un hypersignal en T2 ;
– au moins une lésion infratentorielle ;
– au moins une lésion juxtacorticale ;
– au moins trois lésions périventriculaires.
(Une lésion de la moelle épinière = une lésion cérébrale.)
d. Deux poussées distinctes à plus de trente jours d'intervalle.
e. Liquide cérébrospinal : présence de bandes oligoclonales IgG dans le liquide cérébrospinal (absentes dans le sérum) ou élévation de l'index IgG.
f. Potentiels évoqués visuels : allongement du temps de latence centrale (onde P100).

Les Blancs semblent plus exposés. L'hypothèse d'un facteur environnemental pour expliquer ce gradient nord-sud est notamment fondée sur l'étude des migrations de populations entre des pays de prévalences différentes. De manière schématique, les adolescents acquièrent la prévalence du pays d'accueil, contrairement aux migrants adultes qui conservent la prévalence du pays d'origine. Les études sur les prévalences familiales et parmi les jumeaux, ainsi que l'association avec certains typages HLA font apparaître à la fois l'importance du facteur génétique et le fait qu'il ne s'agisse pas d'une maladie héréditairement transmise au sens mendélien strict.

ÉTIOPATHOGENÈSE

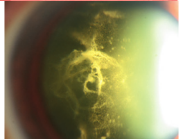
Malgré de nombreux efforts de recherche, l'étiologie de la sclérose en plaques reste à ce jour encore inconnue. De solides arguments (biologiques, génétiques, neuropathologiques, thérapeutiques et expérimentaux) permettent de penser que la sclérose en plaques est une maladie polygénique, qui s'apparente fortement au cadre des maladies auto-immunes, liée à un dysfonctionnement immunitaire induisant une réponse délétère sur la myéline, lui-même dépendant de facteurs génétiques et environnementaux [3]. Le caractère multifactoriel des causes impliquées dans la sclérose en plaques en expliquerait notamment l'hétérogénéité clinique, paraclinique, génétique et pathologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La compréhension de la pathogenèse de la sclérose en plaques a été grandement aidée par l'établissement de modèles animaux. L'encéphalite allergique expérimentale est un modèle d'étude de la sclérose en plaques dans lequel est induite chez l'animal une encéphalite proche de la pathologie démyélinisante par injection de tissu du système nerveux central, de protéines de la myéline ou de peptides issus de ces protéines. La maladie résulterait d'une dérégulation de la balance Th1/Th2 en faveur des lymphocytes Th1, qui permet d'entretenir et d'amplifier la réaction immune dans le sens inflammatoire. À partir du modèle animal de l'encéphalite allergique expérimentale, différentes protéines myéliniques (MBP, MOG, MAG, PLP) ainsi que non myéliniques (S100B et GFAP) ont pu être identifiées comme cibles potentielles de lymphocytes T activés [4, 5]. Cependant jusqu'à ce jour, aucun antigène n'a pu être identifié comme étant responsable de la démyélinisation chez l'homme.

SCLÉROSE EN PLAQUES ET MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES

L'atteinte ophtalmique est fréquente et parfois inaugurale, permettant ainsi de poser un diagnostic précoce de la maladie. La manifestation la plus fréquente de la sclérose en plaques est la neuropathie optique, révélatrice de la maladie systémique chez 20 % des patients et atteignant jusqu'à 50 % des patients au cours de la maladie. Les autres atteintes oculaires sont plus rares : il s'agit principalement de déficits oculomoteurs (parésie de nerfs crâniens, ophtalmoplégie internucléaire) et d'inflammation intraoculaire (uvéite intermédiaire, périphlébites rétiniennes) [6].



Sclérose en plaques et uvéites

HISTORIQUE

Les premières observations associant des périphlébites rétiniennes à la sclérose en plaques ont été faites par Ter Braak et Herwaarden en 1933. Initialement interprétées par certains comme un reflet rétinien de la lumière et par d'autres comme une manifestation de la sclérose en plaques elle-même, les vascularites ont été par la suite associées à une uvéite postérieure. Wüseke, en 1953, fut le premier à décrire un patient atteint de sclérose en plaques avec une uvéite granulomateuse. Par la suite, l'association entre l'uvéite et la sclérose en plaques a été mise en évidence d'une part par des études démontrant une fréquence augmentée d'uvéite chez les patients atteints de sclérose en plaques et, d'autre part, par des études montrant que la sclérose en plaques était plus fréquente chez des patients atteints d'uvéite que dans la population générale.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES UVÉITES LIÉES À UNE SCLÉROSE EN PLAQUES

Dans la littérature, les chiffres de fréquence de sclérose en plaques retrouvées dans l'étiologie des uvéites varient de 0,8 % à 14 %. De la même façon, les fréquences d'uvéites chez des patients atteints de sclérose en plaques varient de 0,4 % à 26,9 %. Ces variations sont attribuées à l'hétérogénéité des populations, aux critères diagnostiques utilisés pour les deux maladies, ainsi qu'aux techniques d'examen [7].

En France, la maladie démyélinisante représentait en moyenne 1,3 % de l'ensemble des cas d'uvéites vus dans des centres de référence [7, 8]. La fréquence d'uvéites parmi des patients atteints de sclérose en plaques était de 0,74 % en moyenne [7, 9].

La fréquence de la sclérose en plaques dans différentes séries récentes de patients présentant des uvéites ainsi que celle d'uvéites dans des grandes séries de patients atteints de la sclérose en plaques sont respectivement récapitulées dans le tableau 31-II [7, 8, 10-13] et le tableau 31-III [7, 9, 14-16]. On retrouve une prédominance féminine dans la majorité des études et l'âge moyen d'apparition d'une uvéite se situe aux alentours de trente-trois ans (tableau 31-IV) [7, 9-12, 14, 17].

Tableau 31-II – Fréquence des uvéites associées à la sclérose en plaques dans les grandes séries d'uvéites.

Auteurs	Pays	Fréquence de l'association à la sclérose en plaques parmi les uvéites
Bodaghi, 2001 [8]	France	1,7 % (16/927)
Jakob, 2009 [10]	Allemagne	3,1 % (59/1916)
Zein, 2004 [11]	États-Unis	1,3 % (16/1254)
Smith, 2004 [13]	États-Unis	1 % (14/1450)
Biousse, 1999 [7]	France	1 % (16/1530)
Maca, 2006 [12]	Autriche	0,8 % (16/1973)

Tableau 31-III – Fréquence d'uvéite concomitante chez des patients atteints de sclérose en plaques dans différentes études.

Auteurs	Pays	Fréquence des uvéites parmi les patients atteints de scléroses en plaques
Le Scanff, 2008 [9]	France	0,65 % (28/4300)
Biousse, 1999 [7]	France	1,1 % (12/1098)
Schmidt, 2001 [14]	Allemagne	1,8 % (8/450)
Graham, 1989 [15]	Angleterre	18 % (9/50)
Edwards, 2004 [16]	Angleterre	2,28 % * (15/658)

* 3 patients sur 15 présentant une autre cause probable d'uvéite que la sclérose en plaques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de la coexistence de l'uvéite et de la sclérose en plaques restent peu clairs. Les efforts de compréhension se concentrent principalement sur la recherche d'une potentielle prédisposition génétique ainsi que dans l'étude des processus immunopathologiques impliqués dans les deux pathologies.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

Certains auteurs suggèrent que le développement de l'uvéite liée à la sclérose en plaques serait favorisé par une prédisposition génétique. Ainsi, dans la série de Malinowski, six patients sur cinquante-quatre (11,1 %) et dans celle de Biousse deux patients sur dix (20 %) présentant une uvéite intermédiaire avaient un parent au premier degré atteint de sclérose en plaques, ce qui représente une prévalence plus élevée que celle de la sclérose en plaques dans la population générale (estimée à 0,1 %) [7, 18, 19].

L'association de certains allèles HLA de classe II avec la sclérose en plaques ainsi qu'avec la manifestation d'uvéite intermédiaire chez des patients atteints ou non de sclérose en plaques suggère également une prédisposition génétique au développement des deux maladies. La sclérose en plaques a entre autres été associée à l'allèle HLA-DRB1*1501, un sous-type de l'allèle HLA-DR2 [20].

Tableau 31-IV – Caractéristiques générales des patients atteints d'uvéites associées à la sclérose en plaques.

Auteurs	Nombre de patient	Âge moyen d'apparition de l'uvéite	Âge moyen d'apparition des signes neurologiques	Sexe (% femmes)
Jakob, 2009 [10]	54	ND	ND	74,6 %/57,4 %*
Le Scanff, 2008 [9]	28	29,6 ans (écart ND)	28,1 ans (écart ND)	67,9 %
Biousse, 1999 [7]	28	33,7 ans (écart 7-57 ans)	34,2 ans (écart 15-55 ans)	72 %
Zein, 2004 [11]	16	37,2 ans (écart 25-51 ans)	35,5 ans (écart 21-50 ans)	88 %
Towler, 2000 [17]	16	34,5 ans (écart 21-61 ans)	29,8 ans (écart 12-45 ans)	81 %
Maca, 2006 [12]	16	38 ans (écart 23-65 ans)	ND	75 %
Edwards, 2004 [16]	15	33 ans (écart 6-55ans)	28 ans (écart 17-47 ans)	67 %
Schmidt, 2001 [14]	11	26,5 ans (écart 17-42 ans)	35 ans (écart 21-44 ans)	36,4 %

* Facteur de correction des pourcentages appliqué : pourcentage multiplié par 0,77 pour comparaison appropriée au ratio homme/femme réel.
ND, non déterminé.

Oruc *et al.* ont rapporté une association statistiquement significative entre la pars planite (uvéite intermédiaire d'étiologie indéterminée) et l'allèle HLA-DR15 chez vingt-huit patients examinés, dont trois avaient un parent au premier degré atteint de sclérose en plaques et un autre développait par la suite la maladie démyélinisante [21]. Dans une étude similaire, Malinowski *et al.* ont également retrouvé une association statistiquement positive entre l'allèle HLA-DR2 et la pars planite ($P < 0{,}0001$) [22]. Parmi leurs patients, cinq sur quarante (12,5 %) ont développé par la suite une sclérose en plaques. Dans la série de Tang *et al.*, treize patients sur dix-huit (72 %) atteints d'uvéite intermédiaire étaient porteurs de l'allèle HLA-DR15 (association statistiquement significative), parmi lesquels quatre souffraient également de sclérose en plaques ou de névrite optique et trois avaient une histoire familiale de sclérose en plaques [23].

MALADIES À MÉDIATION IMMUNOLOGIQUE

Le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale a également permis de mettre en évidence chez différents animaux (singes, lapins, rats) une atteinte inflammatoire oculaire concomitante à la sclérose en plaques, indiquant ainsi qu'il pourrait exister un lien physiopathologique entre les deux maladies. À ce sujet, il convient d'évoquer les hypothèses suivantes.

Réaction auto-immune contre des antigènes ou des déterminants antigéniques communs et spécifiques

Verhagen *et al.* ont remarqué qu'une réponse auto-immune de lymphocytes T contre la protéine basique de la myéline (MBP, *Myelin Basic Protein*) pouvait également affecter les fibres de la myéline retrouvées dans l'iris et induire une réaction inflammatoire modérée en chambre antérieure [24]. Adamus *et al.* ont retrouvé l'induction d'une uvéite antérieure modérée après injection de la protéine basique de la myéline et observé une accumulation de cellules inflammatoires à la surface antérieure de l'iris, du trabéculum et, parfois, dans le corps ciliaire même et l'humeur aqueuse [25]. En revanche, lorsque l'encéphalite était provoquée par la glycoprotéine liée à la myéline (MAG, *Myelin-Associated Glycoprotein*), une induction de rétinite ou d'uvéite n'a pas pu être mise en évidence, bien que l'expression de la protéine MAG ait été démontrée dans les cellules de la rétine [26]. D'autres antigènes myéliniques, tels que l'alpha B-crystalline ou la CNPase (*2', 3'-Cyclic Nucleotide 3'-Phosphodiesterase*), impliqués dans la réaction auto-immune de la sclérose en plaques et également exprimés dans l'œil, pourraient aussi être à l'origine d'une réaction auto-immune dirigée contre les deux tissus [27, 28].

Mimétisme moléculaire (*molecular mimicry*)

Une autre hypothèse serait celle de l'existence d'un mimétisme moléculaire entre des épitopes du soi et des épitopes distincts d'un même agent pathogène. Ce dernier aurait l'effet de facteur déclenchant d'une réponse auto-immune dirigée contre la myéline et contre des structures oculaires. Ainsi, par exemple, la protéine basique de la myéline et l'antigène S rétinien, tous les deux potentiellement uvéitogènes dans le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale, possèdent des séquences homologues (mais sur des épitopes distincts) avec les virus de l'hépatite [29].

Dysrégulation immunitaire

Un autre mécanisme potentiellement impliqué est celui de la dysrégulation immunitaire. Un déficit général de cellules immunorégulatrices pourrait être à l'origine d'une prédisposition à un certain nombre de maladies inflammatoires. Ainsi, un dysfonctionnement des cellules T régulatrices a été récemment mis en évidence dans la sclérose en plaques [30].

Caractéristiques des uvéites

L'uvéite liée à la sclérose en plaques atteint dans la majorité des cas les deux yeux. Elle est susceptible d'évoluer aussi bien de façon chronique qu'aiguë, ainsi que de récidiver. Les fréquences de ces caractéristiques générales dans différentes séries d'uvéites liées à la sclérose en plaques sont détaillées dans le tableau 31-V [7, 9, 11, 12, 14, 16]. Sur un total de cent quatre-vingt-dix-huit patients, l'atteinte la plus fréquemment retrouvée était celle du segment intermédiaire (environ 52 % des uvéites liées à une sclérose en plaques). Dans environ 23 % des cas, l'inflammation se manifestait sous forme d'une uvéite antérieure. Les fréquences d'uvéites postérieures et de panuvéites étaient quasiment identiques (12 % et 13 % respectivement). Le détail de la répartition du type d'uvéite dans les grandes séries d'uvéites liées à une sclérose en plaques est récapitulé dans le tableau 31-VI [7, 9, 10, 12-14, 16, 17, 31].

SEGMENT ANTÉRIEUR

La présentation la plus typique de l'uvéite antérieure liée à une sclérose en plaques est granulomateuse, caractérisée par des précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton ». La présence de nodules iriens ainsi que celle de synéchies iridocristalliniennes ont été rapportées (fig. 31-2) [11, 17, 32, 33].

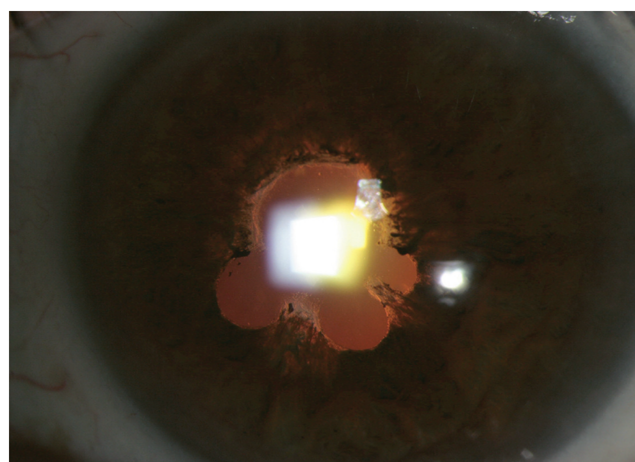


Fig. 31-2 *Uvéite antérieure compliquée de synéchies iridocristalliniennes au cours d'une sclérose en plaques.*

SEGMENT POSTÉRIEUR

UVÉITE INTERMÉDIAIRE

L'uvéite intermédiaire bilatérale constitue l'atteinte la plus fréquemment retrouvée dans les uvéites liées à une sclérose en plaques. D'après différentes séries récentes, l'association uvéite intermédiaire et sclérose en plaques est retrouvée en moyenne dans 7,5 % des cas (quatre-vingt-dix-huit sur mille trois cent douze), ce qui constitue la deuxième ou la troisième cause d'uvéite intermédiaire après l'uvéite intermédiaire idiopathique (en moyenne 68 % des cas) et la sarcoïdose [10, 12, 31, 34-36]. Les fréquences d'uvéites intermédiaires liées à une sclérose en plaques sont récapitulées dans le tableau 31-VII [8, 10, 12, 31, 34-36].

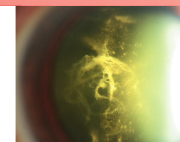


Tableau 31-V – Caractéristiques des uvéites liées à la sclérose en plaques.

Auteurs	Nombre de patients	Pays	Bilatérales	Chroniques	Récidivantes	Vascularites
Biousse, 1999 [7]	28	France	78,5 %	21,5 %	78,5 %	39,3 %
Le Scanff, 2008 [9]	28	France	50 %	82,1 %	17,9 %	17,8 %
Zein, 2004 [11]	16	États-Unis	94 %	ND	ND	56 %
Maca, 2006 [12]	16	Autriche	94 %	18,8 %*		81,2 %
Schmidt, 2001 [14]	11	Allemagne	54,5 %	36,4 %	ND	ND
Edwards, 2004 [16]	15	Angleterre	73 %	80 %*		ND

* Uvéites récidivantes ou chroniques, sans plus de précisions.
ND, non déterminé.

Tableau 31-VI – Localisation des uvéites associées à la sclérose en plaques.

Auteurs	Nombre de patients	Pays	Uvéite antérieure	Uvéite intermédiaire	Uvéite postérieure	Panuvéite
Jakob, 2009 [10]	54	Allemagne	11 %	85 %	2 %	2 %
Biousse, 1999 [7]	28	France	14,3 %	35,7 %	10,7 %	39,3 %
Le Scanff, 2008 [9]	28	France	28,6 %	7,1 %	35,7 %	28,6 %
Rodriguez, 1996 [31]	16*	États-Unis	0 %	81 %	19 %	0 %
Towler, 2000 [17]	16	Angleterre	38 %	25 %	38 %	0 %
Maca, 2006 [12]	16	Autriche	18,8 %	81,2 %	0 %	0 %
Smith, 2004 [13]	14	États-Unis	29 %	50 %	ND	ND
Schmidt, 2001 [14]	11	Allemagne	63,7 %	18,2 %	0 %	18,2 %
Edwards, 2004 [16]	15	Angleterre	33 %/ 13 %**	26 %	7 %	20 %

* 14 scléroses en plaques confirmées, 2 scléroses en plaques présumées.
** 13 % avec une uvéite antérieure et intermédiaire.
ND, non déterminé.

Tableau 31-VII – Étiologie des uvéites intermédiaires dans différentes études.

Auteurs	Nombre de patients	Idiopathique	Sclérose en plaques
Jakob, 2009 [10]	438	53,7 %	10,3 %
Maca, 2006 [12]	296	70 %	4,4 %
Rodriguez, 1996 [31]	162	69,1 %	8 %
Bodaghi, 2001 [8]	139	75,5 %	1,6 %
Soheilian, 2004 [36]	100	86,5 %	4,2 %
Oruc, 2003 [34]	94	94,6 % *	2,1 %
Boskovich, 1993 [35]	83	68,7 %	7 %

* Dont 78,7 % uvéites étiquetées pars planite et 15,9 % étiquetées idiopathiques.

Notons qu'après avoir suivi cinquante-quatre patients atteints de pars planite (uvéite intermédiaire idiopathique) pendant une moyenne de quatre-vingt-neuf mois, Malinowski *et al*. ont estimé à 16,2 ± 6,2 % leur risque de développer une sclérose en plaques [18]. Ce risque était par ailleurs encore augmenté en présence de périphlébites.

L'œil atteint d'uvéite intermédiaire reste d'aspect normal et est indolore sous réserve d'une inflammation majeure du segment antérieur par contiguïté. Les symptômes typiques sont un trouble visuel et une perception de corps flottants. En accord avec la nouvelle nomenclature du SUN [37] (cf. chapitre 5), le site majeur de l'inflammation dans l'uvéite intermédiaire se trouve dans le vitré (le tyndall vitréen pouvant être côté de 1 à 4+). Les cellules inflammatoires peuvent former des amas blanchâtres, ronds et mobiles, dénommés communément « œufs de fourmis » (*snowballs*). Ils sont essentiellement constitués de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées [38]. Parfois, des lésions blanchâtres nommées « banquise » (*snowbank*) reposent sur la pars plana. Il s'agit d'exsudats gris-blanc constitués de collagène, fibroblastes, astrocytes, cellules de l'épithélium ciliaire non pigmenté, plasmocytes, macrophages et lymphocytes [39]. Le tableau clinique peut également s'accompagner de vascularites périphériques rétiniennes et/ou d'œdème maculaire cystoïde.

Périphlébites rétiniennes

La présence de périphlébites rétiniennes a été décrite chez des patients atteints de sclérose en plaques indépendamment de la présence d'une uvéite concomitante [14]. Leurs fréquences chez les patients atteints de sclérose en plaques varient selon les auteurs entre 10 % et 35 %, mais on estime qu'elles ne se manifestent sous forme de flou visuel intermittent seulement chez 1 % d'entre eux [40]. Certaines équipes constatent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'atteinte inflammatoire des veines de la rétine et le caractère actif ou stable de la pathologie neurologique, les périphlébites rétiniennes pouvant même précéder les troubles neurologiques de plusieurs années [7, 14]. D'autres associent la présence de vascularites à l'activité de la sclérose en plaques [15, 41]. Leur présence chez des patients suivis pour une uvéite intermédiaire idiopathique a été identifiée comme un facteur de risque de développer à court terme une sclérose en plaques [18, 42]. Des vascularites sont retrouvées chez en moyenne 43 % (trente-huit sur quatre-vingt-huit) des patients atteints d'uvéite liée à une sclérose en plaques de quatre séries récentes [7, 9, 11, 12]. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 31-V.

À l'examen du fond d'œil, les périphlébites se manifestent sous la forme d'engainements vasculaires caractérisés par un épaississement de la paroi veineuse (fig. 31-3). On les retrouve le plus

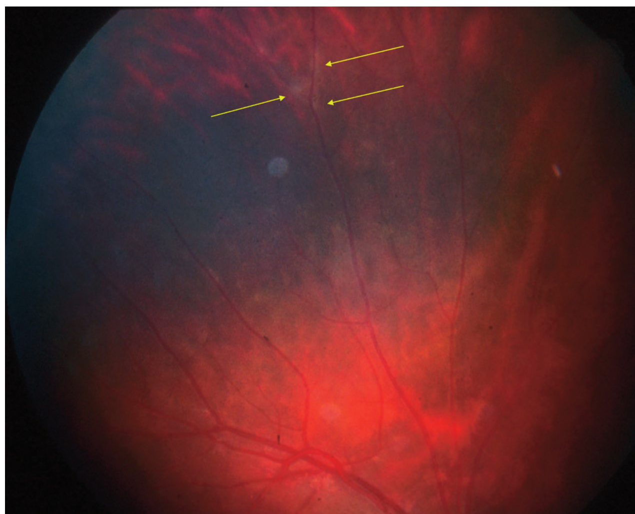


Fig. 31-3 ***Engainements vasculaires périphériques blanchâtres au cours d'une sclérose en plaques.***

fréquemment en périphérie, mais une vascularite du gros tronc veineux a également déjà été rapportée [40]. Des complications comme la néovascularisation rétinienne, l'occlusion vasculaire, l'hémorragie intravitréenne ou le décollement rétinien tractionnel ont occasionnellement été rapportées [17, 40]. À l'angiographie fluorescéinique, la vascularite se traduit par une diffusion du produit de contraste aux zones de rupture de la barrière hémato-rétinienne (fig. 31-4). Cette dernière n'a toutefois été observée que dans une minorité des patients présentant une vascularite clinique — trois patients sur vingt-deux (près de 14 %) dans la série de Birch *et al.* [43].

La physiopathologie des périphlébites de la sclérose en plaques n'est pas élucidée. L'analyse histologique *post mortem* de la rétine de patients atteints a mis en évidence au niveau des zones de périphlébites un infiltrat lymphocytaire autour des veines ainsi qu'à l'intérieur de leurs parois [40]. La présence de périphlébites rétiniennes dans des régions dépourvues de myéline et d'oligodendrocytes semble indiquer que le processus pathogénique de la sclérose en plaques serait lié à une réaction auto-immune contre certains facteurs antigéniques rétiniens coexprimés dans la rétine et dans le système nerveux central. Cette hypothèse est également confortée par les nouveaux modèles d'encéphalite allergique expérimentale : Kojima *et al.* ont induit chez le rat Lewis une panuvéite et une rétinite concomitantes à une inflammation de la substance blanche et grise du système nerveux central en leur administrant par voie systémique des lymphocytes T spécifiques contre la protéine S100B, protéine dérivée des astrocytes et également exprimée dans les cellules de Müller de la rétine [5]. Ces résultats sous-entendent que la sclérose en plaques ne serait pas une maladie auto-immune exclusivement spécifique à la myéline.



Fig. 31-4 ***Diffusions vasculaires veineuses (« périphlébites périphériques ») au cours d'une sclérose en plaques.***

AUTRES MANIFESTATIONS AU SEGMENT POSTÉRIEUR

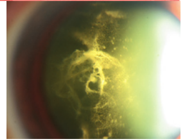
Correnti *et al.* ont décrit un cas de choroïdite chez un patient atteint de sclérose en plaques ayant fait plusieurs épisodes d'uvéite antérieure et intermédiaire [44]. Des foyers de choroïdite ont aussi été retrouvés à l'examen histopathologique *post mortem* chez trois patients sur vingt-six (11,5 %) atteints de sclérose en plaques [45]. Des cas de neurorétinite avec œdème papillaire et exsudats maculaires chez des patients atteints de sclérose en plaques ont également été rapportés [46, 47].

COMPLICATIONS

Les complications le plus fréquemment rapportées sont la cataracte et l'œdème maculaire cystoïde [11, 17, 18, 48-50]. Par ailleurs, l'uvéite intermédiaire liée à la sclérose en plaques peut également se compliquer d'hémorragies intravitréennes dues à une traction vitréorétinienne ou à une ischémie rétinienne induisant une néovascularisation [12, 17, 18, 40, 49, 51]. Parmi les autres complications retrouvées dans la littérature, on compte également l'occlusion de la veine centrale, le décollement de la rétine, la névrite optique, l'atrophie du nerf optique, le développement de membrane épirétinienne et le glaucome [11, 17, 18, 24, 40, 49].

Diagnostic différentiel

En raison du polymorphisme clinique qui caractérise l'uvéite liée à la sclérose en plaques, les diagnostics différentiels peuvent s'avérer nombreux, particulièrement lorsque l'inflammation intraoculaire précède l'apparition des signes neurologiques. Dans le cadre d'un tableau d'uvéite intermédiaire, il convient avant tout d'éliminer une étiologie infectieuse (tuberculose, syphilis, toxoplasmose, toxocarose) ou tumorale (lymphome HTLV-1). Par ailleurs, un certain nombre de maladies systémiques (comme le lupus erythémateux disséminé, la sarcoïdose, la maladie de Behçet, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ou le syndrome de Gougerot-Sjögren) sont également susceptibles de présenter, de façon inaugurale ou au cours de leur évolution, une atteinte neurologique centrale et une uvéite. Dans certains cas, en particulier lorsque l'atteinte ophtalmique prédomine sur les symptômes neurologiques, seule l'évolution clinique pourra permettre d'apporter les éléments contributifs nécessaires au diagnostic. Il est particulièrement important d'éliminer une uvéite liée à une sclérose en plaques si l'on envisage un traitement par anti-TNF, efficace dans la maladie de Behçet par exemple, car ce dernier est susceptible d'induire ou d'aggraver la maladie démyélinisante. La sclérose en plaques a également été associée à un cas de spondylarthrite ankylosante ainsi qu'à une polyarthrite rhumatoïde [52, 53].



Corrélation entre l'uvéite et les manifestations neurologiques

En moyenne, pour 50 % des cas d'uvéites liées à une sclérose en plaques, le tableau neurologique précédait l'atteinte ophtalmique (moyenne réalisée sur un total de quatre-vingt-onze patients provenant de cinq séries différentes) [7, 9, 11, 17]. L'uvéite restait néanmoins la manifestation inaugurale dans en moyenne 38 % des cas et, dans environ 12 % des cas, les deux tableaux apparaissaient de façon concomitante. La chronologie des symptômes est détaillée dans le tableau 31-VIII [7, 9, 11, 12, 16, 17]. L'absence de corrélation temporelle entre les manifestations inflammatoires intraoculaires et neurologiques laisse supposer une différence dans la régulation de la réponse immunitaire dans l'œil et dans le système nerveux central — cette discordance est retrouvée dans l'encéphalite allergique expérimentale : l'uvéite antérieure induite par l'injection de la protéine basique de la myéline chez les rats Lewis ne se manifeste que secondairement à la manifestation de l'encéphalite, pouvant même persister après la rémission des symptômes neurologiques, sans qu'une raison satisfaisante à ce phénomène ne puisse être à ce jour retrouvée [24]. Environ deux tiers des patients présentaient une forme rémittente-progressive de la pathologie démyélinisante et un tiers une forme secondairement progressive (moyenne sur quatre-vingt-deux patients). Une minorité (5 %) étaient atteints d'une forme progressive d'emblée. Ces résultats sont récapitulés dans le tableau 31-IX [7, 9, 14, 16]. Des études comparatives avec des groupes témoins de patients atteints de sclérose en plaques sans uvéite n'ont pas montré de différences significatives en ce qui concerne l'évolution clinique de la sclérose en plaques, l'invalidité ou les lésions retrouvées à l'IRM par rapport à ceux qui présentaient une atteinte uvéale [7, 9, 14].

Traitement et pronostic visuel

TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Les poussées de sclérose en plaques évoluent normalement vers la rémission spontanée. Si celles-ci sont invalidantes, leur évolution peut être raccourcie par des bolus de corticoïdes, associés éventuellement à un relais de corticothérapie par voie orale [54]. Les échanges plasmatiques ont également une certaine efficacité sur la crise aiguë. Toutefois, ces traitements ne sont pas capables d'influer sur la survenue de récidives. Notons que les corticoïdes par voie systémique sont également un traitement efficace de la névrite optique [55].

Plusieurs médicaments sont disponibles pour le traitement de fond de la sclérose en plaques et visent à diminuer les poussées et à ralentir la progression de l'invalidité. L'interféron β est capable de diminuer l'évolutivité du handicap physique, le nombre de poussées ainsi que d'améliorer les lésions visibles à l'IRM et l'atrophie du cerveau [3]. Il a également des effets bénéfiques dans le traitement de la névrite optique [56]. Il est indiqué dans les formes rémittentes avec au moins deux poussées sur les deux ou trois années précédentes ou les formes secondairement progressives. Des études actuelles affirment qu'un début précoce du traitement par interféron β — c'est-à-dire dès le premier épisode de démyélinisation et dans la mesure où ce dernier est associé à des lésions à l'IRM — diminuerait le taux de progression de la maladie ou les séquelles fonctionnelles. D'autres molécules ayant un effet immunomodulateur comme l'acétate de glatiramère ou immunosuppresseur comme la mitoxantrone peuvent également être utilisées dans les formes sévères ou les cas de résistance à l'interféron. Un certain nombre de nouveaux médicaments prometteurs comme le rituxi-

Tableau 31-VIII – Chronologie des manifestations neurologiques et de l'uvéite.

Références	Signes neurologiques ou diagnostiques de sclérose en plaques précédant l'uvéite	Uvéite révélatrice du diagnostic de sclérose en plaques	Uvéite concomitante du diagnostic de sclérose en plaques
Biousse, 1999 [7]	57,1 % (Moyenne 9,1 ans ; extrêmes 1-31 ans)	39,3 % (Moyenne 9,8 ans ; extrêmes 1-23ans)	3,6 %
Zein, 2004 [11]	56 % (Moyenne 5,9 ans)	25 % (Moyenne 6,5 ans)	19 %
Le Scanff, 2008 [9]	35,7 % (ND)	46,4 % (ND)	17,9 %
Towler, 2000 [17]	63 % (ND)	31 % (ND)	6 %*
Maca, 2006 [12]	43,7 % (ND)	56,3 %** (ND)	–
Edwards, 2004 [16]	60 % (Moyenne 12,6 ans ; extrêmes 3-25 ans)	40 % (Moyenne 7,7 ans ; extrêmes 3-13 ans)	0 %

* Diagnostic de sclérose en plaques et d'uvéite dans la même année, sans plus de précision.
** Diagnostic de sclérose en plaques posé après le diagnostic d'uvéite, principalement en raison de la manifestation ophtalmique et des explorations neurologiques.
ND : non déterminé.

Tableau 31-IX – Tableau neurologique des patients présentant une uvéite associée à un diagnostic de sclérose en plaques.

Références	Nombre de patients	Forme rémittente-progressive	Forme secondairement progressive	Forme progressive d'emblée
Biousse, 1999 [7]	28	67,8 %	28,6 %	3,6 %
Le Scanff, 2008 [9]	28	71,4 %	28,6 %	0 %
Schmidt, 2001 [14]	11	63,6 %	18,2 %	18,2 %
Edwards, 2004 [16]	15	69,5 %	20 %	6,7 %

Tableau 31-X – Traitement d'uvéites liées à une sclérose en plaques par interféron β.

Références	Nombre d'yeux	Type d'uvéite	Durée moyenne du traitement par IFNβ	Durée moyenne du suivi	Effets sur l'inflammation intraoculaire	Effets sur l'acuité visuelle
Becker, 2005 [48]	24 (13 patients)	100 % uvéites intermédiaires	24,6 mois (de 7,9 à 78,8 mois)	18,7 mois (de 7,9 à 74,8 mois)	64 % avec amélioration du tyndall (21 % stables) 71 % avec amélioration de la hyalite (11 % stables) 82 % avec amélioration de l'œdème maculaire cystoïde	71 % avec amélioration (dont 36 % avec amélioration ≥ 3 lignes Snellen) 21 % sans amélioration 8 % d'aggravation due au développement d'une cataracte

Tableau 31-XI – Pronostic visuel des uvéites liées à une sclérose en plaques.

Références	Nombre de patients	Acuité visuelle initiale	Durée moyenne du suivi	Acuité visuelle finale
Zein, 2004 [11]	16	20/20-20/30 : 41 % 20/40-20/70 : 19 % 20/80-20/100 : 16 % 20/200-20/400 : 13 % < 20/400 : 13 %	60,5 mois (pour 20 yeux)	1 seul œil ayant perdu plus de 3 lignes d'acuité visuelle
Biousse, 1999 [7]	28	ND	13,4 ans	Acuité visuelle ≥ 4/10 pour 58 % des yeux atteints *

* 2 patients sur 28 perdus de vue.

mab, le fampridine, l'alemtuzumab, le fumarate, le laquinimod ou le fingolimod sont actuellement en cours de développement.

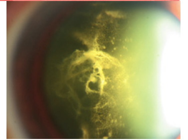
TRAITEMENT DE L'UVÉITE LIÉE À LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET PRONOSTIC VISUEL

Contrairement aux différents traitements de la sclérose en plaques, peu d'informations sont disponibles quant à la prise en charge spécifique des uvéites liées à la sclérose en plaques. Wakefield *et al.* ont traité huit épisodes d'uvéites chez cinq patients atteints de sclérose en plaques avec des corticoïdes par voie intraveineuse (deux uvéites antérieures chroniques, une panuvéite bilatérale, deux uvéites intermédiaires) [50]. Tous avaient comme complication un œdème maculaire cystoïde et tous ont répondu au traitement par une diminution de l'inflammation intraoculaire et une amélioration de l'acuité visuelle dans les deux premières semaines (durée moyenne du traitement de 3,6 mois ; suivi moyen de quinze mois). Aucun effet secondaire significatif n'a été signalé. L'interféron β-1a est parfois proposé comme traitement alternatif, spécialement dans le cas d'une résistance aux corticoïdes par voie systémique ; il semble avoir des effets bénéfiques sur l'acuité visuelle, l'inflammation intraoculaire et la présence d'œdème oculaire (tableau 31-X) [48]. Son effet favorable sur l'inflammation oculaire a également été démontré dans le modèle de l'encéphalite allergique encéphalitogène [57]. Le mécanisme d'action de l'interféron n'est pas encore complètement clarifié, mais il semblerait qu'il induise un déséquilibre dans la balance des cytokines en facteur d'une réponse anti-inflammatoire, soit par suppression de la production de cytokines des Th1 soit par augmentation de la production de cytokines des Th2 ou les deux [58, 59]. Minagar *et al.* ont démontrés que les interférons β-1a et β-1b avaient un effet protecteur de la barrière endothéliale, d'une part en inhibant la désintégration des jonctions serrées (*tight junctions*) induite par l'interféron γ et, d'autre part, en induisant indirectement la stabilité de l'expression de deux protéines de jonctions de l'endothélium (l'occludine et la VE-cadhérine), dont l'expression est aussi réduite par l'interféron γ [60]. La diminution de la perméabilité vasculaire pourrait également être à l'origine de l'effet favorable de l'interféron β observé sur l'œdème maculaire cystoïde [48].

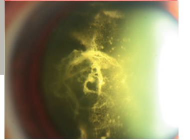
Bien que les données de la littérature soient limitées, le pronostic visuel des uvéites liées à une sclérose en plaques paraît favorable (tableau 31-XI) [7, 11].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M *et al*. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000, *343* : 938-952.
[2] Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005, *58* : 840-846.
[3] Pelletier J, Ali Cherif A. « Sclérose en plaques plus » : les leucoencéphalopathies aux frontières de la médecine interne. *Rev Méd Interne* 2000, *21* : 1104-1113.
[4] Berger T, Weerth S, Kojima K *et al*. Experimental autoimmune encephalomyelitis: the antigen specificity of T lymphocytes determines the topography of lesions in the central and peripheral nervous system. *Lab Invest* 1997, *76* : 355-364.
[5] Kojima K, Berger T, Lassmann H *et al*. Experimental autoimmune panencephalitis and uveoretinitis transferred to the Lewis rat by T lymphocytes specific for the S100 beta molecule, a calcium binding protein of astroglia. *J Exp Med* 1994, *180* : 817-829.
[6] Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005, *16* : 315-320.
[7] Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E *et al.* Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 1999, *52* : 179-181.
[8] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B *et al.* Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001, *80* : 263-270.
[9] Le Scanff J, Seve P, Renoux C *et al.* Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, *14* : 415-417.
[10] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al.* Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – Analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009, *36* : 127-136.
[11] Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 137-142.



[12] Maca SM, Scharitzer M, Barisani-Asenbauer T. [Uveitis and neurologic diseases: an often overlooked relationship.] *Wien Klin Wochenschr* 2006, *118* : 273-279.
[13] Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004, *88* : 1498-1499.
[14] Schmidt S, Wessels L, Augustin A *et al.* Patients with multiple sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. *J Neurol Sci* 2001, *187* : 49-53.
[15] Graham EM, Francis DA, Sanders MD *et al.* Ocular inflammatory changes in established multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, *52* : 1360-1363.
[16] Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004, *10* : 575-581.
[17] Towler HM, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000, *28* : 97-102.
[18] Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 1993, *100* : 818-824.
[19] Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA *et al.* Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996, *347* (9017) : 1728-1730.
[20] Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S *et al.* The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2008, *9* : 516-526.
[21] Oruc S, Duffy BF, Mohanakumar T *et al.* The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 657-659.
[22] Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE *et al.* The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis. *Ophthalmology* 1993, *100* : 1199-1205.
[23] Tang WM, Pulido JS, Eckels DD *et al.* The association of HLA-DR15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997, *123* : 70-75.
[24] Verhagen C, Mor F, Cohen IR. T cell immunity to myelin basic protein induces anterior uveitis in Lewis rats. J Neuroimmunol 1994, *53* : 65-71.
[25] Adamus G, Amundson D, Vainiene M *et al.* Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. *J Neurosci Res* 1996, *44* : 513-518.
[26] Stefansson K, Molnar ML, Marton LS *et al.* Myelin-associated glycoprotein in human retina. *Nature* 1984, *307* (5951) : 548-550.
[27] Van Noort JM, Van Sechel AC, Bajramovic JJ *et al.* The small heat-shock protein alpha B-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature* 1995, *375* (6534) : 798-801.
[28] Walsh MJ, Murray JM. Dual implication of 2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase as major autoantigen and C3 complement-binding protein in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1998, *101* : 1923-1931.
[29] Constantinescu CS, Lavi E. Anterior uveitis in murine relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of multiple sclerosis (MS). *Curr Eye Res* 2000, *20* : 71-76.
[30] Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL *et al.* Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004, *199* : 971-979.
[31] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al.* Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
[32] Lim JI, Tessler HH, Goodwin JA. Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology* 1991, *98* : 142-145.
[33] Meisler DM, Tomsak RL, Khoury S *et al.* Anterior uveitis and multiple sclerosis. *Cleve Clin J Med* 1989, *56* : 535-538.
[34] Oruc S, Kaplan AD, Galen M *et al.* Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 287-298.
[35] Boskovich SA, Lowder CY, Meisler DM *et al.* Systemic diseases associated with intermediate uveitis. *Cleve Clin J Med* 1993, *60* : 460-465.
[36] Soheilian M, Heidari K, Yazdani S *et al.* Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 297-310.
[37] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 509-516.
[38] Green WR, Kincaid MC, Michels RG *et al.* Pars planitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981, *101* : 361-367.
[39] Yoser SL, Forster DJ, Rao NA. Pathology of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol* 1992, *23* : 60-70.
[40] Patte M, Rouher FN, Vernay D *et al*. Vascularites rétiniennes proliférantes et sclérose en plaques. *J Fr Ophtalmol* 2003, *26* : 381-385.
[41] Engell T. Neurological disease activity in multiple sclerosis patients with periphlebitis retinae. *Acta Neurol Scand* 1986, *73* : 168-172.
[42] Lightman S, McDonald WI, Bird AC *et al.* Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987, *110* : 405-414.
[43] Birch MK, Barbosa S, Blumhardt LD *et al*. Retinal venous sheathing and the blood-retinal barrier in multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 34-39.
[44] Correnti AJ, Huang JJ. Choroiditis in a patient with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 233-235.
[45] Kerrison JB, Flynn T, Green WR. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994, *14* : 445-451.
[46] Williams KE, Johnson LN. Neuroretinitis in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 335-340.
[47] The Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 1673-1678.
[48] Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T *et al.* Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 1254-1257.
[49] Valentincic NV, Kraut A, Rothova A. Vitreous hemorrhage in multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 19-25.
[50] Wakefield D, Jennings A, McCluskey PJ. Intravenous pulse methylprednisolone in the treatment of uveitis associated with multiple sclerosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000, *28* : 103-106.
[51] Hochwarter A, Prainer C, Binder S *et al.* [Vitreoretinal traction syndrome in multiple sclerosis.] *Ophthalmologe* 2004, *101* : 153-157.
[52] Lo R, Feasby TE. Multiple sclerosis and autoimmune diseases. *Neurology* 1983, *33* : 97-98.
[53] Midgard R, Gronning M, Riise T *et al*. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996, *93* : 322-328.
[54] Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F *et al.* A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000, *6* : 267-273.
[55] Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr *et al.* The Optic Neuritis Study Group. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992, *326* : 581-588.
[56] Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 463-471.
[57] Okada AA, Keino H, Fukai T *et al*. Effect of type I interferon on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 215-226.
[58] Yong VW, Chabot S, Stuve O *et al*. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998, *51* : 682-689.
[59] Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997, *3* : 397-401.
[60] Minagar A, Long A, Ma T *et al.* Interferon (IFN)-beta 1a and IFN-beta 1b block IFN-gamma-induced disintegration of endothelial junction integrity and barrier. *Endothelium* 2003, *10* : 299-307.



Chapitre 32

Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle et uvéite

R. D. Levinson*

Bien que le syndrome de néphrite tubulo-interstitielle et uvéite (*TubuloInterstitial Nephritis and Uveitis syndrome*, TINU) ait été décrit pour la première fois il y a plus de trente ans, notre compréhension de cette entité clinique rare continue à évoluer [1]. Une meilleure appréhension de la physiopathologie, de l'immunogénétique et des caractéristiques cliniques de la maladie a été acquise, mais il nous reste encore beaucoup à apprendre.

De manière générale, le syndrome TINU est défini comme l'association d'une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) à une uvéite, bien que les deux manifestations puissent ne pas être concomitantes chez un patient donné. Pour que le diagnostic de syndrome TINU soit envisagé, aucun élément ne doit être présent qui évoquerait une maladie systémique connue susceptible d'être associée à la fois à une inflammation rénale et oculaire.

Bien que le syndrome TINU soit rare, il est probablement plus fréquent que ce qui était précédemment envisagé [2]. Les manifestations extraoculaires peuvent être assez marquées et l'ophtalmologiste peut avoir un rôle utile pour aider les médecins d'autres spécialités à établir le diagnostic et à définir un traitement.

Épidémiologie

Le syndrome TINU est rare, rapporté chez moins de 2 % des patients atteints d'uvéite [1, 3], bien qu'il y ait des éléments suggérant que la maladie soit plus fréquente que ce qui était précédemment envisagé [2]. En particulier, le syndrome TINU n'est pas inhabituellement observé chez les individus de moins de vingt ans présentant une uvéite antérieure bilatérale de début aigu : dans ce contexte, une série retrouvait près d'un tiers des patients dont les manifestations correspondaient à un syndrome TINU [2]. Le syndrome TINU a été le plus fréquemment rapporté chez des sujets d'une quinzaine d'années environ, avec une prédominance féminine. Cependant, dans quelques séries, des patients plus âgés ont été observés et une prédominance masculine a été rapportée [2, 4]. Le diagnostic de syndrome TINU était en fait posé chez 10 % des patients de plus de vingt ans présentant une uvéite antérieure bilatérale de début brutal [2]. La plupart des séries ont été constituées de patients asiatiques ou caucasiens de manière prédominante ; cependant, on ne peut pas savoir aujourd'hui si d'autres populations sont réellement moins à risque ou s'il agit d'un biais de sélection dans les études existantes [1].

Pathogénie

Des associations avec des prises médicamenteuses, en particulier avec des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antibiotiques, ont été rapportées mais sont incertaines dans de nombreux cas. Un cas a été rapporté au cours duquel le syndrome TINU était présumé secondaire à l'utilisation de l'herbe chinoise « Goreisan » [5]. Il se pourrait que ces prises médicamenteuses aient été en fait prescrites dans le contexte des premiers symptômes de néphrite tubulo-interstitielle. Une méta-analyse récente ne retrouvait pas d'association à des prises médicamenteuses, mais il est possible que la méthodologie rétrospective n'ait pas eu la puissance nécessaire pour révéler leur rôle éventuel dans certains cas [1, 2, 6].

Une association forte est présente avec l'allèle HLA-DRB1*0102, qui est un sous-type de HLA-DR1 [4, 7]. Les associations HLA retrouvées comprennent HLA-DQA1*01 [4, 7], bien qu'il ait pu s'agir d'un déséquilibre de liaison avec HLA-DR1. De manière intéressante, l'association avec l'allèle HLA-DRB1*0102 a été suggérée dans une cohorte de patients amérindiens Mestizos présentant une uvéite antérieure chronique [8], ce qui implique que ce sous-type HLA pourrait être important en tant que facteur de risque d'uvéite antérieure bilatérale. Cette association n'a pas été retrouvée chez des patients présentant une arthrite idiopathique juvénile, chez lesquels HLA-DR1 a au contraire un rôle protecteur. Des articles récents ont apporté des éléments montrant que des protéines spécifiques seraient la cible de la réponse immune responsable du syndrome TINU, mais la nature précise de ces protéines n'a pas été déterminée [9-11].

Il n'y a pas de description histologique oculaire de cas de syndrome TINU. La néphrite tubulo-interstitielle est caractérisée par un œdème rénal interstitiel avec infiltrats de cellules inflammatoires, parmi lesquelles prédominent les lymphocytes et les plasmocytes mais comprenant aussi des neutrophiles et des éosinophiles. Une épargne des glomérules est observée [1]. Des éléments prouvent que la réponse immunitaire est à la fois à médiation cellulaire

* Traduction de l'anglais : A. P. Brézin.

— y compris avec une réaction granulomateuse non caséeuse non seulement dans le tissu rénal mais également dans des prélèvements hépatiques et médullaires — ainsi qu'humorale [1].

Manifestations oculaires

L'uvéite du syndrome TINU est généralement antérieure bilatérale de début soudain, avec une présentation douloureuse et une photophobie [1, 2, 12]. Dans une série de patients rapportée par Mackensen *et al.* [2], l'inflammation oculaire était généralement minime à modérée, avec un tyndall cellulaire en chambre antérieure à 1-2+ lors des manifestations initiales. La plupart avaient des acuités visuelles initiales supérieures ou égales à 5/10, bien que des acuités visuelles entre 2/10 et 3/10 aient été observées pour l'œil le plus atteint de quatre patients (12 %). Dans une série récente de douze patients japonais atteints de syndrome TINU [12], une iridocyclite modérée était la présentation initiale rapportée chez tous les patients. Des précipités rétrodescemétiques fins étaient observés chez sept patients et des synéchies postérieures chez trois patients.

L'atteinte du segment postérieur limitée à une hyalite n'est pas rare dans les séries publiées, mais cette atteinte pourrait dans certains cas être présente par contiguïté à partir de l'uvéite antérieure. D'occasionnels exsudats au niveau de la pars plana ont été observés, mais jamais des opacités vitréennes en « boules de neige » (*snowballs*). Des œdèmes papillaires, des vasculites rétiniennes avec engainement des vaisseaux rétiniens, des hémorragies intrarétiniennes et exsudats, des infiltrats rétiniens, des choriorétinites focales et multifocales ont été rapportés chez quelques patients [1].

L'uvéite est chronique ou récidivante chez environ la moitié des patients rapportés dans la littérature [1]. Cependant, le temps de suivi a été limité dans la plupart des études et le taux de récidive de la maladie pourrait donc être sous-estimé. Le pronostic semble généralement bon, mais on ne dispose que de peu de données à long terme. Un patient, vu dix-huit ans après le diagnostic de TINU, avait une acuité visuelle de 1/20 du côté droit et d'environ 1,3/10 du côté gauche, en rapport avec un œdème maculaire persistant [2]. Dans la série de Goda *et al.* [12], six patients sur douze présentaient des récidives ou des exacerbations d'uvéite chronique. L'uvéite était sévère chez ces six patients lors des récidives, avec des précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » chez deux patients et un tyndall cellulaire supérieur ou égal à 3+ chez cinq patients sur six, dont un cas avec hypopion. Des synéchies postérieures étaient présentes chez quatre patients et une réaction fibrineuse dans trois cas. Les manifestations au niveau du segment postérieur incluaient des opacités vitréennes diffuses chez trois patients, une hyperhémie papillaire dans trois cas, dont deux avec œdème papillaire, et des exsudats rétiniens chez deux patients.

Le cas d'un patient ayant présenté une sclérite nodulaire récidivante et chez qui le diagnostic de syndrome TINU a été posé des années plus tard a été rapporté [13]. Il est cependant incertain qu'un lien ait uni ces deux manifestations. En effet, le délai entre les épisodes de sclérites et les manifestations étiquetées TINU était bien plus long que celui séparant habituellement les différentes composantes du TINU.

Manifestations systémiques

Le syndrome TINU débute typiquement comme une maladie fébrile, qui peut être très marquée [1]. Les patients se plaignent fréquemment de malaise, d'asthénie, d'anorexie, de douleurs abdominales ou des flancs, d'arthralgies et de myalgies (tableau 32-I). Une perte de poids est fréquente. Les examens complémentaires retrouvent une anémie et, souvent, une élévation marquée de la vitesse de sédimentation. Ces manifestations conduisent à évoquer facilement un syndrome viral et certains patients peuvent être hospitalisés au motif d'une fièvre d'origine indéterminée, lorsque le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle n'est pas envisagé. Les manifestations typiques de néphrite tubulo-interstitielle comprennent une pyurie stérile et une protéinurie à des niveaux inférieurs à celle des syndromes néphrotiques. Les taux sériques d'urée et la créatininémie sont habituellement peu augmentés. La néphrite tubulo-interstitielle est habituellement autolimitée et peu de patients doivent avoir recours, même temporairement, à une dialyse.

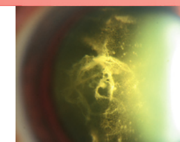
Les biopsies médullaires et hépatiques ont retrouvé des preuves d'atteintes systémiques, bien que les manifestations cliniques dans les organes autres que les yeux ou les reins soient inhabituelles [1]. Certains de ces cas ont été rapportés peu de temps après les premières descriptions du syndrome TINU et il est possible que certains patients aient en fait présenté des sarcoïdoses. Des atteintes interstitielles pulmonaires lymphoïdes avec alvéolites ainsi que des hyperthyroïdies ont été rapportées chez des patients présentant un syndrome TINU [1]. Cependant, plutôt qu'une composante du syndrome, ces associations pourraient être des coïncidences.

Tableau 32-I – Caractéristiques générales et symptômes du syndrome TINU.

Données démographiques	Âge	Médiane : 15 ans Extrêmes : 9 ans, 74 ans
	Sexe	74 % de femmes
Uvéite	Latéralité	77 % bilatérale
	Type	80 % antérieure
Manifestations et symptômes initiaux les plus fréquents	Systémiques	Fièvre : 53 % Perte de poids : 47 % Anorexie : 28 % Asthénie : 28 % Douleurs abdominales ou du flanc : 28 % Arthralgies : 17 %
	Oculaires	Douleur, rougeur : 77 % Vision trouble : 20 % Photophobie : 14 % Absence de symptôme : 2 %

Diagnostic

Le diagnostic de syndrome TINU est fondé sur sa définition, nécessitant la concomitance de l'uvéite avec la néphrite tubulo-interstitielle. Cependant, l'uvéite peut suivre la néphrite tubulo-interstitielle avec un délai pouvant atteindre un an, voire peut-être plus dans quelques cas rares. De même, l'uvéite peut précéder la néphrite tubulo-interstitielle de deux mois, rarement avec un délai un peu plus long. En outre, tous les patients ne sont pas vus au stade de néphrite tubulo-interstitielle, qui peut ne pas avoir été diagnostiquée (ni même suspectée). Même dans les cas où la néphrite tubulo-interstitielle est suspectée, dans la mesure où la maladie est généralement autolimitée, le néphrologue peut ne pas avoir effectué de biopsie rénale pour aboutir à une conclusion diagnostique. Des critères diagnostiques ont été conçus pour prendre ces facteurs en considération (tableau 32-II) [1]. Ces critères ont avant tout un but de recherche, mais peuvent toutefois servir de guide en pratique clinique. Les critères sont



stratifiés selon le niveau de preuve. Lorsque les critères mêmes minimaux sont remplis, les manifestations sont considérées compatibles avec un diagnostic de syndrome TINU possible. Ces cas peuvent être inclus dans des études et ces critères peuvent servir à un diagnostic clinique.

Les critères diagnostiques sont fondés sur le niveau de preuve de la néphrite tubulo-interstitielle et sur la nature de l'uvéite. Les diagnostics les plus certains sont faits lorsque la preuve d'une néphrite tubulo-interstitielle est disponible (par une biopsie rénale, par exemple), avec une uvéite antérieure bilatérale typique de début soudain. Le diagnostic est classé en tant que « certain » lorsque ces critères sont réunis. Lorsque l'uvéite n'a pas la présentation clinique la plus typique, ou lorsque les arguments en faveur d'une néphrite tubulo-interstitielle sont plus indirects, le syndrome TINU est considéré « probable » ou « possible » comme détaillé dans le tableau 32-II.

Pour envisager le diagnostic, une analyse urinaire, une étude de la fonction rénale et une vitesse de sédimentation doivent être obtenues lorsque le patient est à la phase fébrile systémique de la maladie. Une consultation en néphrologie est justifiée si les résultats de ces examens complémentaires sont anormaux. Si le patient se présente après la résolution des manifestations systémiques et si le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle n'a pas été envisagé, une analyse urinaire et une étude de la fonction rénale doivent être demandées. Les résultats de ces examens peuvent être revenus à des valeurs normales. Cependant, les analyses rétrospectives montrent que des anomalies discrètes des analyses urinaires n'ont fréquemment pas donné lieu à des investigations plus poussées [1]. L'étude du taux urinaire de β_2-microglobuline peut être particulièrement intéressante ; en effet, ce taux peut persister de manière anormalement élevée plusieurs mois après que la néphrite tubulo-interstitielle a été résolutive, pouvant rester ainsi la seule indication résiduelle de la dysfonction rénale tubulaire et permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome TINU chez un patient ayant présenté une uvéite d'installation récente et un antécédent de manifestation fébrile.

Tableau 32-II – Critères diagnostiques du syndrome TINU.

Classes diagnostiques [1]	Néphrite interstitielle aiguë (NIA) [2]	Uvéite [3]
« Certain »	NIA diagnostiquée par une biopsie ou par des critères cliniques complets	Typique
« Probable »	NIA diagnostiquée par une biopsie	Atypique
	NIA diagnostiquée sur des critères cliniques incomplets	Typique
« Possible »	NIA diagnostiquée sur des critères cliniques incomplets	Atypique

1. Toutes les classes diagnostiques sont compatibles avec le diagnostic de syndrome TINU ; la classification reflète les niveaux de preuve, essentiellement pour des objectifs de recherche.
2. Critères cliniques de néphrite interstitielle aiguë. La présence de tous les éléments énumérés n'est pas nécessaire, cependant les critères complets nécessitent un certain degré d'anomalie concernant chacun des points suivants :
– fonction rénale anormale : créatininémie augmentée ou diminution de la clairance de la créatinine ;
– anomalies urinaires : augmentation des β_2-microglobulines, protéinurie non néphrotique, pyurie stérile, glycosurie normoglycémique ;
– maladie générale au cours des deux semaines précédentes ou auparavant : fièvre, perte de poids, anorexie, asthénie, douleurs abdominales ou des flancs, arthralgies ou myalgies, éruption, vitesse de sédimentation accélérée, anémie, anomalies du bilan biologique hépatique, éosinophilie.
3. Caractéristiques de l'uvéite :
– typique : uvéite bilatérale débutant de deux mois avant à douze mois après la néphrite interstitielle aiguë ;
– atypique : uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure unilatérale débutant plus de deux mois avant la néphrite interstitielle aiguë ou plus de douze mois après la néphrite interstitielle aiguë.

Diagnostic différentiel

Les critères diagnostiques stipulent que les maladies inflammatoires systémiques pouvant résulter à la fois en des manifestations rénales et oculaires ne doivent pas être étiquetées en tant que syndrome TINU. Cependant, ces critères diagnostiques ne spécifient pas une liste d'examens à effectuer pour éliminer une maladie systémique autre que le syndrome TINU. Lorsque la néphrite tubulo-interstitielle s'inscrit dans le contexte de ces maladies systémiques, l'atteinte rénale n'est généralement pas autolimitée. Les maladies inflammatoires systémiques envisagées peuvent comprendre des affections telles que le lupus érythémateux systémique, la granumotose de Wegener, la sarcoïdose ou des infections telles que la tuberculose ou des infections plus aiguës (virales, bactériennes ou fongiques). En fait, étant donné les granulomes non caséeux retrouvés dans certaines biopsies des patients chez lesquels le diagnostic de syndrome TINU avait été posé, il est possible que la frontière soit floue entre sarcoïdose et syndrome TINU dans quelques cas, ou même que quelques patients pour lesquels le diagnostic de syndrome TINU avait été posé aient en réalité présenté une sarcoïdose. Cependant, les manifestations ophtalmiques et rénales du syndrome TINU, leur évolution et leur pronostic diffèrent de ceux d'une sarcoïdose. Bien que des atteintes hépatiques et médullaires aient été rapportées dans quelque cas biopsiés au cours de syndromes TINU, ces atteintes étaient sans manifestations cliniques et la maladie était bien distincte d'une sarcoïdose.

Traitement

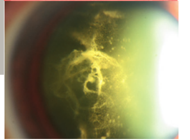
De nombreux néphrologues traitent les néphrites tubulo-interstitielles par une corticothérapie systémique. Peu de patients ont une atteinte majeure de la fonction rénale et doivent recourir à une dialyse, même de courte durée [1]. Par ailleurs, la néphrite tubulo-interstitielle étant typiquement une atteinte autolimitée, tous les patients n'ont pas besoin d'une corticothérapie systémique. Toutefois, ces considérations ne faisant pas partie de l'expérience et des connaissances de la plupart des ophtalmologistes, le traitement de la néphrite tubulo-interstitielle doit être discuté en collaboration avec un néphrologue.

L'uvéite est traitée en tant que processus inflammatoire : la principale méthode thérapeutique est la corticothérapie. Déterminer le caractère suffisant ou non d'une corticothérapie locale ou topique est dicté par l'intensité de l'inflammation, par son caractère antérieur limité ou associé à une atteinte du segment postérieur. Dans les formes chroniques ou récidivantes, des traitements immunomodulateurs d'épargne cortisonique ont été utilisés [14]. Chez les patients présentant une maladie récidivante ou chronique, un traitement immunomodulateur au long cours peut donc être indiqué.

Bibliographie

[1] Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001, *46* : 195-208.
[2] Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology* 2007, *114* : 995-999.
[3] Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN *et al*. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1287-1292.

[4] Levinson RD, Park MS, Rikkers SM *et al*. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : 653-657.
[5] Suzuki H, Yoshioka K, Miyano M *et al*. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome caused by the Chinese herb "Goreisan". *Clin Exp Nephrol* 2009, *13* : 73-76.
[6] Mackie FE, Rosenberg AR, Kainer G. Tubulointerstitial nephritis: drugs are not always to blame. *J Paediatr Child Health* 2008, *44* : 305-307.
[7] Li JY, Yong TY, Bennett G *et al*. Human leucocyte antigen dq alpha heterodimers and human leucocyte antigen dr alleles in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2008, *13* : 755-757.
[8] Levinson RD, See RF, Rajalingam R *et al*. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Southern California. *Hum Immunol* 2004, *65* : 1477-1482.
[9] Shimazaki K, Jirawuthiworavong GV, Nguyen EV *et al*. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a case with an autoimmune reactivity against retinal and renal antigens. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 51-53.
[10] Izzedine H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive oculorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008, *23* : 1095-1097.
[11] Abed L, Merouani A, Haddad E *et al*. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008, *23* : 1452-1455.
[12] Goda C, Kotake S, Ichiishi A *et al*. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 637-641.
[13] Daniel E, Gangaputra S, Kempen JH *et al*. Recurrent nodular scleritis preceding an adult TINU syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 239-240.
[14] Gion N, Stavrou P, Foster CS. Immunomodulatory therapy for chronic tubulointerstitial nephritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 764-768.



Chapitre 33

Syndrome de Cogan

J. G. Orsoni, P. Rubino, I. Pellistri, P. Mora, I. Gkizis, F. Piazza, C. Bonaguri, L. Zavota

Le syndrome de Cogan est une maladie systémique auto-immune peu connue quiintéresse l'appareil oculaire , l'appareil auditif et, rarement, les grands vaisseaux. L'évolution naturelle de la maladie est associée à un pronostic sévère ; la connaissance du syndrome de Cogan est donc un impératif pour les ophtalmologistes. Ce chapitre repose sur une méta-analyse de trois cents des trois cent vingt-quatre articles concernant le syndrome de Cogan parus dans la littérature entre 1946 et mai 2009.

Le syndrome de Cogan est une maladie rare, intéressant moins d'un habitant pour cinq mille. Cependant, d'importantes disparités sont notées d'un article à un autre concernant les données épidémiologiques et la prévalence de la maladie. Celle-ci pourrait être sous-estimée, par méconnaissance diagnostique.

Le syndrome de Cogan est une vascularite auto-immune, caractérisée par une inflammation oculaire et une hypoacousie-surdité de perception par atteinte de l'oreille interne. L'hypoacousie se manifeste initialement de manière unilatérale, puis de manière bilatérale. Les troubles auditifs sont souvent associés à des troubles de l'équilibre. Dans de nombreux cas, une affection grippale et des arthralgies précèdent la manifestation oculaire ou auditive de la maladie.

Les manifestations oculaires et auditives dans les phases initiales de la maladie ne sont pas nécessairement concomitantes, ce qui rend le diagnostic difficile.

Dans un environ 10 % des cas, une vascularite associée intéresse des vaisseaux de différentes tailles, avec une atteinte prépondérante des grands vaisseaux.

L'inflammation oculaire non traitée peut être à l'origine de conséquences sévères pour la fonction visuelle. De même, si elle n'est pas précocement traitée, la progression rapide de l'atteinte auditive associée à l'inflammation oculaire peut être responsable d'une surdité bilatérale totale qui nécessite un implant cochléaire. Enfin, la vascularite systémique non traitée peut être à l'origine d'importantes conséquences systémiques susceptibles d'engager le pronostic vital. La prise en charge par un traitement immunosuppresseur systémique doit être précoce, comme pour d'autres maladies auto-immunes. La pathologie inaugurale pouvant intéresser indifféremment l'œil, l'appareil auditif ou les gros vaisseaux, la maladie doit être connue des ophtalmologistes, des ORL et des internistes.

Le syndrome de Cogan

– Rare, avec moins d'un cas pour 5 000 habitants, le syndrome de Cogan est une vascularite auto-immune caractérisée par une inflammation oculaire et une hypoacousie-surdité de perception par atteinte de l'oreille interne.
– L'incidence est probablement sous-estimée, les cas n'étant pas reconnus.
– Elle a été décrite pour la première fois aux États-Unis en 1946.
– Âge moyen : trente ans, avec une discrète prédominance féminine.
– Une conjonctivite récidivante sans sécrétion ni contexte allergique doit conduire à interroger le patient quant à des manifestations récentes ou concomitantes d'hypoacousie, de nausées ou de vertiges.
– Un syndrome grippal ou pseudogrippal peut avoir précédé les symptômes oculaires ou auditifs.
– La prise en charge ORL est une urgence, car la surdité peut progresser très rapidement. Le traitement doit être commencé précocement, la maladie pouvant aboutir à une surdité bilatérale totale. Un implant cochléaire peut être indiqué.
– Devant une hypoacousie neurosensorielle, le diagnostic de syndrome de Cogan est un diagnostic d'exclusion. Une IRM est donc indispensable pour exclure, notamment, un neurinome de l'acoustique, mais n'apporte rien de spécifique au diagnostic.
– Des anticorps anti-cochlée peuvent être recherchés mais l'absence d'autoanticorps n'exclut pas la maladie.
– Les traitements habituels de l'inflammation oculaire (collyres et pommades) sont utilisés, ainsi que divers traitements immunosuppresseurs systémiques selon différents protocoles.

Historique

En 1945, David G. Cogan décrit aux États-Unis les manifestations de quatre patients atteints d'une « kératite interstitielle non syphilitique accompagnée de symptômes vestibuloauditifs » [1]. Par la suite, d'autres maladies oculaires distinctes seront également rattachées au nom de Cogan (tableau 33-I). En 1954, Oliner *et al.* décrivent le premier cas de syndrome de Cogan accompagné de manifestations vasculaires systémiques et formulent l'hypothèse que le syndrome de Cogan soit une « vascularite » [2]. En 1981, Haynes *et al.* proposent de classer le syndrome de Cogan en deux formes [3] :

Tableau 33-I – Syndrome de Cogan et autres maladies éponymes.

Syndrome de Cogan : vascularite auto-immune (appareil oculaire, appareil auditif, grands vaisseaux)
Apraxie de Cogan : mouvements brusques (« *jerky* ») de la tête
Syndrome de Cogan-Reese, dit « syndrome du nævus irien »
Dystrophie microkystique de Cogan (dystrophie de la lame basale épithéliale)
Signe de Cogan (*lid twitch*) dans la myasthénie

Tableau 33-II – Principales séries de patients présentant un syndrome de Cogan dans la littérature.

Institution	Pays	Années	Année de publication	Nombre de cas
NIH [5]	États-Unis	1945-1984	1992	50
Mayo Clinic [6]	États-Unis	1945-2002	2006	60
Université de Tübingen [7]	Allemagne	1988-1998	2000	10
Université de Parma [8, 9]	Italie	1995-2004	2000/2004	9
SNFMI [10]	France	1990-2002	2004	32

– le syndrome de Cogan « typique », caractérisé par une hypoacousie neurosensorielle, mimant une maladie de Ménière, associée à une kératite interstitielle ;

– le syndrome de Cogan « atypique », caractérisé par une hypoacousie neurosensorielle, bien distincte de la maladie de Ménière, associée à une inflammation de n'importe laquelle des parties du globe oculaire : sclérite, épisclérite, occlusion artérielle rétinienne, uvéite, œdème papillaire. La kératite interstitielle peut être présente, mais non nécessaire.

En 2002, Lunardi *et al.* suggèrent par l'étude de modèles animaux que le syndrome de Cogan est une maladie auto-immune [4]. Le syndrome de Cogan est désormais classé parmi les vascularites auto-immunes.

Épidémiologie

Les cas publiés de syndrome de Cogan représentent cent quatre-vingt-un patients en Europe, cent soixante-dix-sept patients aux États-Unis, trente-trois en Asie, quatre en Australie, trois en Amérique du Sud et deux en Afrique. Les principales séries de patients sont présentées dans le tableau 33-II. Au total, quatre cent dix cas sont décrits, dont cent soixante-treize hommes avec un âge moyen de trente et un ans, et deux cent trente-sept femmes avec un âge moyen de trente-deux ans. Les formes pédiatriques rapportées de syndrome de Cogan concernent vingt-sept cas. La littérature médicale concernant la maladie comporte cent quatre-vingt-dix-neuf articles écrits par des ophtalmologistes, cent deux par des ORL, vingt-trois par des internistes, vingt par des neurologues et six par d'autres spécialistes (tableau 33-III). Dans cent cinquante-deux cas, le syndrome de Cogan est défini en tant que « typique » et dans cent cinquante-six cas comme « atypique », tandis que dans trois cent huit cas cette classification n'est pas spécifiée.

Tableau 33-III – Épidémiologie.
Nombre total de cas publiés de 1946 à mai 2009 : 410.
Hommes : 173 ; âge moyen : 31 ans.
Femmes : 237 ; âge moyen : 32 ans.

		Nombre de cas
Europe		181
Amérique du Nord		177
Asie		33
Australie		4
Amérique du Sud		3
Afrique		2
		Nombre d'articles
Articles publiés par :	Ophtalmologistes	113 articles
	ORL	157 articles
	Internistes	66 articles
	Neurologues	30 articles
	Autres spécialistes	44 articles

Atteintes oculaires au cours du syndrome de Cogan

CORNÉE

La lésion caractéristique de la cornée au cours du syndrome de Cogan est la kératite interstitielle. Celle-ci est souvent fugace et discrète à la phase initiale, ce qui empêche une documentation photographique à la lampe à fente. Toutefois, il est très utile d'en signaler l'existence pour pouvoir reconstituer l'histoire clinique exacte du patient lorsque l'hypothèse d'un syndrome de Cogan est ultérieurement évoquée. La kératite interstitielle peut avoir différentes causes que l'ophtalmologiste doit exclure (tableau 33-IV). Dans le syndrome de Cogan, la kératite interstitielle a une forme caractéristique en anneau, qui épargne la zone centrale. L'acuité visuelle n'étant pas atteinte, le patient consulte habituellement l'ophtalmologiste dans la phase active de la maladie pour photophobie, larmoiement et sensation de corps étranger. Dans cette phase active, l'hyperhémie limbique accompagne la kératite interstitielle (fig. 33-1). La kératite est rarement bilatérale au début. Au fur et à mesure de l'évolution de la kératite se constitue le leucome en anneau caractéristique du syndrome de Cogan, qui peut aider à poser le diagnostic. C'est seulement après des mois que la kératite interstitielle devient évidente. La corticothérapie locale, associée au traitement immunosuppresseur systémique, permet de contrôler la kératite et l'inflammation du segment antérieur (fig. 33-2). Le leucome cornéen évolué contient des cristaux dans sa forme typique (fig. 33-3). Chez l'enfant, la kératite peut occuper toute la cornée, y compris l'axe pupillaire (fig. 33-4) ; ceci devient un

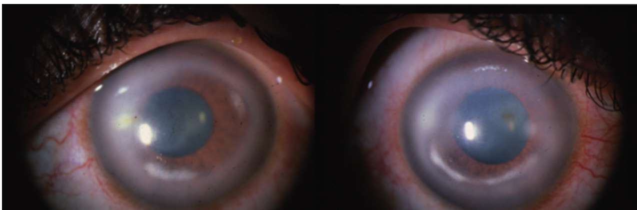


Fig. 33-1 ***Kératite interstitielle active.*** *Hyperémie limbique, disposition caractéristique en anneau des lésions cornéennes.*

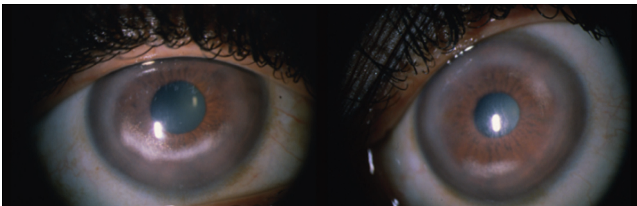
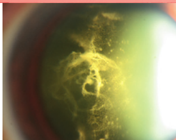


Fig. 33-2 ***Kératite interstitielle inactive.*** *L'hyperémie limbique a disparu, les lésions cornéennes sont évidentes.*



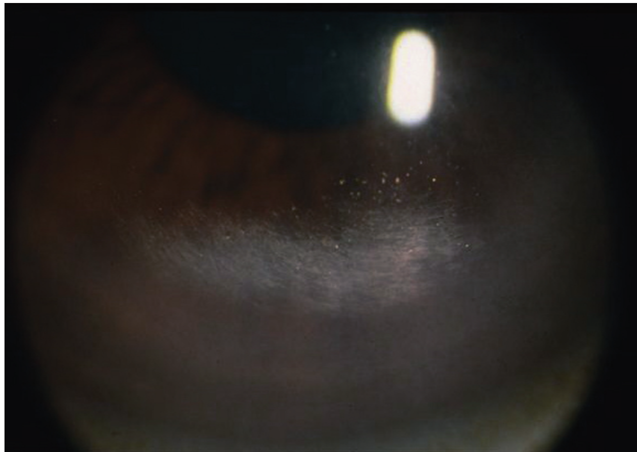


Fig. 33-3 ***Séquelles de kératite interstitielle.***

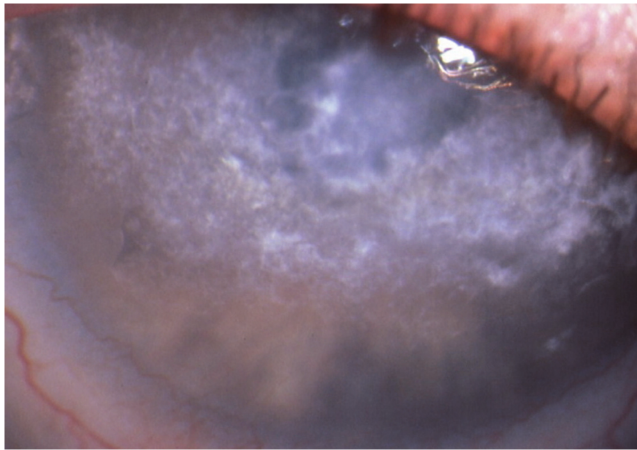


Fig. 33-4 ***Kératite chez un enfant de quatre ans atteint de syndrome de Cogan, occupant toute la cornée.*** *La bilatéralité des lésions a entraîné une basse vision chez cet enfant.*

Tableau 33-IV – Étiologie des kératites interstitielles.

Bactéries (dont mycobactéries et zoonoses)	Syphilis Tuberculose *Borrelia* (maladie de Lyme) *Brucella* *Onchocerca* et *Leishmania* et autres zoonoses plus rares
Virus	*Herpes simplex* Virus de la varicelle et du zona Virus d'Epstein-Barr Rubéole, oreillons HTLV-1
Maladies systémiques non infectieuses	**Syndrome de Cogan** Sarcoïdose
Syndromes tumoraux	Lymphome Sarcome de Kaposi
Autres	Lentilles de contact

facteur amblyopigène important, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce [8].

CONJONCTIVE ET SCLÈRE

La vascularite conjonctivale, souvent accompagnée d'une hyperhémie sclérale, est un signe caractéristique du syndrome de Cogan. Presque toujours le diagnostic est celui d'une « conjonctivite », même en absence de sécrétion mucopurulente ou de signes subjectifs d'allergie oculaire (fig. 33-5 et 33-6). Il est donc impératif de demander au patient s'il souffre ou a souffert dans un passé récent de symptômes audiovestibulaires.



Fig. 33-5 ***Conjonctivite bilatérale chez un patient de cinquante ans présentant une hypoacousie neurosensorielle bilatérale ayant débuté dix mois avant le diagnostic de syndrome de Cogan.***



Fig. 33-6 ***Vascularite conjonctivale et sclérale chez un patient de soixante-cinq ans.***

UVÉITE

UVÉITE ANTÉRIEURE

L'uvéite antérieure, uni- puis bilatérale, peut accompagner la kératite. Il s'agit d'une uvéite non granulomateuse, avec ou sans synéchies. Cette présentation du syndrome de Cogan est fréquente dans l'enfance et déroutante pour le diagnostic. Si l'uvéite antérieure est accompagnée de fièvre et de douleurs articulaires, une arthrite juvénile idiopathique peut être évoquée à tort.

UVÉITE POSTÉRIEURE

La vascularite rétinienne du syndrome de Cogan est une vascularite artérielle accompagnée d'un œdème maculaire d'intensité variable. Peu de données concernant les caractéristiques de ces vascularites sont disponibles dans la littérature.

AUTRES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Dans le contexte d'une définition de syndrome de Cogan « atypique », certaines séries de la littérature ont concerné n'importe quelle forme d'inflammation oculaire associée à une hypoacousie

neurosensorielle et certains cas ont pu être abusivement étiquetés syndrome de Cogan.

PRONOSTIC OPHTALMOLOGIQUE

Dans le syndrome de Cogan « typique », dont l'atteinte principale est la kératite interstitielle, le pronostic visuel est bon, car la lésion épargne l'axe central. L'inflammation de la cornée et celle du segment antérieur répondent favorablement au traitement topique ou au traitement immunosuppresseur systémique. Au contraire, le pronostic visuel est très sévère chez les enfants ayant une kératite qui occupe toute la cornée, celle-ci étant susceptible d'entraîner une amblyopie profonde.

Dans le syndrome de Cogan « atypique » avec uvéite antérieure, un glaucome et/ou une cataracte secondaires peuvent être rattachés soit à l'uvéite soit à la corticothérapie topique prolongée. Le retard à la mise en route d'un traitement immunosuppresseur peut être responsable d'une cécité bilatérale irréversible, à laquelle peut s'ajouter une surdité bilatérale.

Manifestations audiovestibulaires et manifestations vasculaires systémiques

MANIFESTATIONS AUDIOVESTIBULAIRES

Le syndrome de Cogan représente un diagnostic d'exclusion pour l'ORL, qui doit éliminer d'abord toutes les causes d'hypoacousie neurosensorielle susceptibles d'être associées à une pathologie auto-immune systémique. Ces causes comportent notamment la maladie de Behçet, la granulomatose de Wegener, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, certaines formes de maladies inflammatoires de l'intestin, le syndrome de Sjögren, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Une hypoacousie neurosensorielle uni- puis bilatérale accompagnée de vertiges ou de nausées et de manifestations ophtalmiques présentes ou dans les antécédents du patient devrait conduire à un examen ophtalmologique, même en l'absence de signes d'inflammation active concomitante, à la recherche d'un syndrome de Cogan.

MANIFESTATIONS VASCULAIRES SYSTÉMIQUES

Des atteintes de l'arc aortique et de l'aorte abdominale doivent être recherchées.

Examens biologiques

La plupart des examens complémentaires ont pour objectif la recherche d'autres causes de kératite interstitielle, d'uvéite ou de sclérite. Les recherches d'autoanticorps — antinucléaires, anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), anti-mitochondries, anti-muscle lisse, facteurs rhumatoïdes — susceptibles d'être retrouvés dans diverses maladies auto-immunes systémiques ne sont que très rarement positives chez les patients atteints de syndrome de Cogan.

Aucun test sensible et spécifique n'est actuellement disponible pour poser le diagnostic de syndrome de Cogan. Cependant, les anticorps anti-68 kDa semblent constituer un marqueur sérologique particulièrement intéressant. L'antigène en cause a été isolé dans les tissus cochléaires et correspond, en *western blot*, à la HSP70 (*Heat Shock Protein* 70). Nous avons testé la valeur diagnostique de ces anticorps anti-HSP70 ainsi que d'autres marqueurs d'auto-immunité chez quatorze patients présentant un syndrome de Cogan diagnostiqué cliniquement, ainsi que chez un nombre identique de témoins. La sensibilité du test a été de 50 %, celles des autres anticorps marqueurs d'auto-immunité de 29 %. La négativité du test ne permet donc pas d'exclure la maladie ; en revanche, lorsque celui-ci est disponible et positif, ce marqueur peut constituer un élément d'appoint pour le diagnostic [11].

Examens neuroradiologiques

L'IRM, le scanner et l'imagerie par émission de positrons (PET-scan) ne montrent aucune caractéristique spécifique du syndrome de Cogan. Une IRM doit néanmoins être effectuée, afin d'exclure avec certitude un neurinome de l'acoustique, puis, à la phase thérapeutique, pour évaluer la possibilité de proposer un implant cochléaire.

Tableau 33-V – Traitements utilisés au cours du syndrome de Cogan.

Années	Médicaments	Auteurs
1945-1976	Corticoïdes	Tous
1976	Corticoïdes + azathioprine	Cheson *et al.* [12]
1984	Corticoïdes + cyclophosphamide	Morgan *et al.* [13]
1990	Corticoïdes + ciclosporine	Allen *et al.* [14]
1991	Tacrolimus (FK506)	Roat *et al.* [15]
1991	Corticoïdes + méthotrexate	Wilder-Smith *et al.* [16]
2002	Infliximab	Aeberli *et al.* [17]
2009	Corticoïdes + ciclosporine + méthotrexate + rituximab	Orsoni *et al.* [*non publié*]

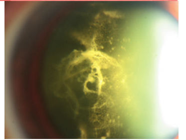
Traitement

TRAITEMENT TOPIQUE

L'inflammation du segment antérieur est traitée de façon classique par corticothérapie topique, associée si nécessaire à des cycloplégiques en collyre ou en pommade.

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

Le syndrome de Cogan étant une maladie auto-immune, son traitement repose sur l'immunosuppression. De 1946 à nos jours, le traitement a suivi les étapes des différents médicaments utilisés dans les maladies auto-immunes systémiques. Les corticoïdes en monothérapie ont été utilisés par tous les auteurs pendant trente ans (1946-1976) ; par la suite, les corticoïdes ont été associés au



méthotrexate [18], à l'azathioprine [12], au cyclophosphamide [19], à la ciclosporine [14], au tacrolimus [9]. L'expérience avec les biothérapies récentes concerne l'infliximab (anti-TNFα) [17] et est en cours pour le rituximab (anti-CD20). Les différents traitements ayant été utilisés sont présentés dans le tableau 33-V.

Habituellement l'inflammation oculaire, tant la kératite interstitielle que la vascularite rétinienne, répond favorablement au traitement immunosuppresseur systémique, même si celui-ci est débuté quelques mois après le début des symptômes. En revanche, le résultat du traitement systémique dépend fortement de sa précocité en ce qui concerne l'hypoacousie, qui doit donc être considérée une véritable urgence en cas de suspicion de syndrome de Cogan. Un traitement tardif échoue souvent à prévenir la surdité ; l'implant cochléaire est alors la seule solution ((fig. 33-7).



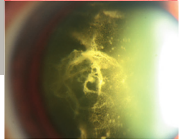
Fig. 33-7 ***Implant cochléaire.***

CONCLUSION

Le syndrome de Cogan est une pathologie sous-estimée, car non reconnue. Il s'agit d'une pathologie dont la prise en charge doit être multidisciplinaire, impliquant les ophtalmologistes, les ORL, les internistes et parfois les pédiatres. Le pronostic du syndrome de Cogan dépend de la précocité de son diagnostic.

Bibliographie

[1] Cogan DG. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1945, *33* : 144-149.
[2] Oliner L, Taubenhaus M, Shapira TM *et al*. Nonsyphilitic interstitial keratitis and bilateral deafness (Cogan's syndrome) associated with essential polyangitis (periarteritis nodosa). A review of the syndrome with consideration of a possible pathogenic mechanism. *N Engl J Med* 1953, *248* : 1001-1008.
[3] Haynes BF, Pikus A, Kaiser-Kupfer M *et al*. Successful treatment of sudden loss in Cogan's syndrome with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1981, *24* : 501-503.
[4] Lunardi C, Bason C, Leandri M *et al*. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002, *360* (9337) : 915-921.
[5] McCallum RM, Allen NB, Cobo LM. Cogan's syndrome : clinical features and outcomes. *Arthritis Rheum* 1992, *35* (Suppl) : S51.
[6] Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL *et al*. Cogan syndrome : a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 2006, *81* : 483-488.
[7] Zierhut M, Schlote T, Stubiger N *et al*. Cogan I syndrome : clinical aspects, therapy and prognosis *Ophthalmologe* 2000, *97* : 197-202.
[8] Orsoni JG, Zavota L, Pellistri I *et al*. Cogan syndrome. *Cornea* 2002, *21* : 356-359.
[9] Orsoni JG, Zavota L, Vincenti V *et al*. Cogan syndrome in children : early diagnosis and treatment is critical to prognosis. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 757-758.
[10] Grasland A, Pouchot J, Hachulla E *et al*. Study Group for Cogan's syndrome. *Rheumatology* 2004, *43* : 1007-1015.
[11] Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L *et al*. Anti-68kDa antibodies in autoimmune hearing loss. Are these autoantibodies really a diagnostic tool ? *Autoimmunity* 2007, *40* : 73-78.
[12] Cheson BD, Bluming AZ, Alroy J. Cogan's syndrome : a systemic vasculitis. *Am J Med* 1976, *60* : 549-555.
[13] Morgan GJ Jr, Hochman R, Wieder DJ. Cogan's syndrome : acute vestibular and auditory dysfunction with interstitial keratitis. *Am J Otoraryngol* 1984, *5* : 258-261.
[14] Allen NB, Cox CC, Cobo M *et al*. Use of immunosoppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med* 1990, *88* : 296-301.
[15] Roat MI, Thoft RA, Thompson AW *et al*. Treatment of Cogan's syndrome with FK 506 : a case report. *Transplantation Proceedings* 1991, *23* : 334-337.
[16] Wilder-Smith E, Roelke U. Das Cogan-Syndrom : case report, review of the literature therapy. *Laryngorhinootologie* 1991, *70* : 90-92.
[17] Aeberli D, Oertle S, Mauron H *et al*. Inhibition of the TNF-pathway : use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002, *132* : 414-422.
[18] Orsoni JG, Zavota L, Mora P *et al*. Discontinous drug combination therapy in autoimmune ocular disorders. *Acta Ophtalmologica* 2009, *87* : 340-345.
[19] Mazlumzadeh M, EL Matteson. Cogan's syndrome : an audiovestibular, ocular, and systemic autoimmune disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2007, *33* : 855-874.



CHAPITRE 34

Syndrome de Posner-Schlossman

F. MURA, C. SCHNEIDER

Le syndrome de Posner-Schlossman, dénommé également crise glaucomato-cyclitique, a été décrit pour la première fois dans un article princeps en 1948 [1], à propos de neuf observations cliniques [2]. Il s'agit d'une entité clinique occupant une place particulière au sein du vaste cadre nosologique des uvéites [3]. Elle s'intègre au sein des uvéites antérieures non associées à des manifestations autres qu'ophtalmiques, d'origine inflammatoire mais d'étiologie à ce jour inconnue.

Données épidémiologiques

Le syndrome de Posner-Schlossman est une affection rare. Il représente moins de 1 % de toutes les uvéites confondues (entre 0,2 % et 0,8 % selon les séries) et correspond à 4 % à 5 % des causes d'uvéite hypertensive.

Description clinique

Le syndrome de Posner-Schlossman est caractérisé par la survenue de crises récidivantes unilatérales d'uvéite antérieure hypertensive aiguë, peu inflammatoire. La symptomatologie inflammatoire discrète s'oppose au niveau de pression intraoculaire souvent très élevé.

Le diagnostic de syndrome de Posner-Schlossman est clinique. Les principaux éléments sémiologiques de ces crises glaucomato-cyclitiques sont ainsi détaillés (tableau 34-I) :

– les sujets atteints sont des adultes jeunes (début du syndrome avant quarante ans) ;

– l'atteinte est unilatérale (les formes bilatérales sont exceptionnelles) ;

– le syndrome évolue par crises :
  • pouvant durer de quelques heures à plusieurs semaines ;
  • récidivant à fréquence variable (de quelques jours à plusieurs années) ;
  • sans facteur déclenchant ;

– la symptomatologie fonctionnelle lors des crises est peu bruyante :
  • gêne peu douloureuse ;
  • sensation de plénitude orbitaire ;
  • brouillard visuel ;
  • perception de halos colorés ;

– à l'examen, l'œil apparaît blanc ou légèrement rosé, sans cercle périkératique ;

– la pression intraoculaire est très élevée, souvent supérieure à 40 mm Hg ;

– la chambre antérieure, de profondeur normale, est le siège d'un phénomène de Tyndall peu intense, souvent retardé, apparaissant plusieurs heures après la montée pressionnelle ;

– la cornée présente quelques fins précipités rétrocornéens blanc-gris, ronds, peu nombreux, pouvant persister au décours des crises (fig. 34-1 et 34-2) ;

– il n'y a pas de synéchies iridocristalliniennes ;

– la pupille est classiquement plus large du côté de la crise ;

– l'angle iridocornéen est toujours ouvert et sain en gonioscopie ;

– il n'y a pas d'atteinte cristallinienne ni du segment postérieur.

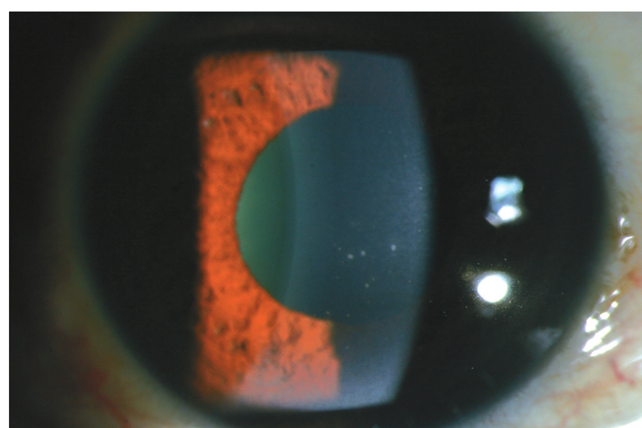


Fig. 34-1 ***Uvéite hypertonisante.*** *Précipités rétrodescemétiques fins, blancs, centraux, à la phase aiguë de la crise d'uvéite hypertonisante.*

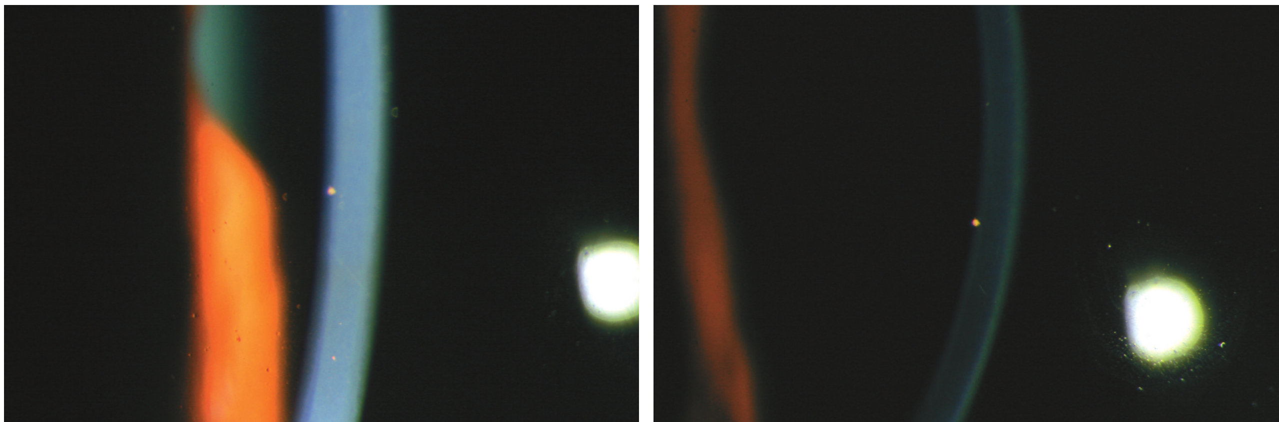


Fig. 34-2 **Uvéite hypertonisante.** *Précipités rétrodescemétiques fins, grisés ou pigmentés, persistant quelques semaines après la phase aiguë.*

Tableau 34-I – Sémiologie des crises glaucomato-cyclitiques.

Adultes jeunes
Caractère unilatéral
Crises récidivantes
Symptômes et réaction inflammatoire discrets
Hypertonie importante (supérieure à 40 mm Hg)
Précipités rétrocornéens fins, blancs, peu nombreux
Angle irido-cornéen ouvert
Absence de synéchies

Approche physiopathologique et étiologique

De nombreuses hypothèses et divers travaux ont tenté d'élucider le mécanisme physiopathologique et d'identifier une cause au syndrome de Posner-Schlossman. À ce jour, aucune étiologie formelle n'a pu être mise en évidence et la cause exacte de cette affection reste inconnue. Les pistes explorées jusque-là abordent différentes hypothèses possiblement intriquées :

– « orage migraineux vasculaire » [4] ;

– déséquilibre de l'innervation ciliaire ;

– dérèglement du centre sympathique diencéphalique ;

– rôle des prostaglandines [3] ;

– augmentation du flux d'humeur aqueuse pendant les crises, mis en évidence par tonographie et fluorophotométrie [5, 6] ;

– mise en évidence d'un terrain allergique et hypothèse immunoallergique, possiblement favorisée par la présence d'un foyer infectieux dentaire [7] ;

– rôle d'un virus de la famille des *Herpesviridae* (*herpes simplex virus*, cytomégalovirus…) [8] ;

– prévalence significative de facteurs immunogénétiques associés au syndrome (augmentation de la fréquence de l'antigène HLA-Bw54) [9].

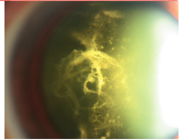
Il serait ainsi séduisant d'envisager un mécanisme immunoallergique en rapport avec une infection virale chez des sujets génétiquement prédisposés, mais il s'agit là de pure spéculation.

La piste virale a fait l'objet de nombreux travaux. Chee *et al.*, en 2008, ont recherché la positivité pour le cytomégalovirus (CMV) par PCR sur l'humeur aqueuse de cent cinq yeux présentant une uvéite antérieure hypertensive chez des patients immunocompétents [10] ; vingt-quatre yeux étaient positifs, dont dix-huit syndromes de Posner-Schlossman présumés. Dans une autre étude [11], ils ont analysé la positivité par PCR pour le CMV sur soixante-sept yeux porteurs d'un syndrome de Posner-Schlossman présumé ; trente-cinq (52,2 %) étaient positifs, sans qu'aucune différence clinique entre les yeux positifs et négatifs pour le CMV n'ait pu être mise en évidence. Yamamoto *et al.*, en 1995, avaient retrouvé une positivité pour le HSV par PCR sur l'humeur aqueuse de trois patients porteurs d'un syndrome de Posner-Schlossman contre dix témoins négatifs [12] ; la recherche par PCR des virus VZV et CMV était elle, toujours négative.

Plus récemment, en 2009, Choi *et al.* ont mis en évidence une association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et le syndrome de Posner-Schlossman en Corée [13] ; le taux de séropositivité pour *Helicobacter pylori* est de 80 % sur quarante patients porteurs d'un syndrome de Posner-Schlossman, contre 56,2 % chez soixante-treize témoins sains. Ce travail est à rapprocher d'une publication de Knox, en 1985, qui notait la fréquence des désordres gastro-intestinaux et plus spécialement des ulcères gastroduodénaux chez trente-deux patients atteints [14].

Dans cet article de Knox, l'hypothèse allergique était également évoquée. Demailly *et al.*, en 1985, ont pratiqué une enquête allergologique systématique chez treize patients porteurs d'un syndrome de Posner-Schlossman. Un terrain atopique a été mis en évidence chez tous les patients ; la désensibilisation spécifique des malades a permis l'espacement puis la disparition des crises glaucomato-cyclitiques.

La littérature médicale est riche en articles tentant d'élucider la question étiologique de ce syndrome. Le caractère très probablement multifactoriel est possiblement la cause de ces pistes multiples, mais il serait pour l'instant spéculatif d'en déduire une démarche diagnostique ou thérapeutique formelle. L'intérêt de l'analyse de l'humeur aqueuse, de sérologies ou celle du typage HLA ne réside donc que dans l'élimination de diagnostics différentiels ou est à intégrer dans le cadre d'études contrôlées. Pour ce qui est de la pratique clinique courante, il n'y a actuellement aucune étiologie prouvée de façon certaine ; en conséquence : *il n'existe aucun test diagnostique, biologique ou autre, permettant de confirmer le diagnostic de ce syndrome qui demeure avant tout clinique.*



Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel peut se poser selon plusieurs points de vue :

– devant une hypertonie unilatérale ou un glaucome à angle ouvert unilatéral ;

– devant une uvéite hypertensive unilatérale.

Devant un problème d'hypertonie récidivante unilatérale ou de glaucome chronique à angle ouvert unilatéral, l'inflammation passant parfois au second plan, outre un syndrome de Posner-Schlossman, il faudra savoir aussi évoquer les diagnostics suivants :

– syndrome pseudo-exfoliatif ;
– syndrome de dispersion pigmentaire ;
– glaucome post-contusif ;
– phakolyse ;
– mélanome choroïdien ;
– décollement de rétine ancien ;
– glaucome cortico-induit ;
– toutes les uvéites hypertensives.

Un interrogatoire détaillé et un examen clinique minutieux permettent le plus souvent d'éliminer ces diagnostics (dépôts pseudo-exfoliatifs, faisceau de Krukenberg, examen du fond d'œil...) — il convient d'insister sur l'importance d'un fond d'œil exhaustif réalisé après dilatation pupillaire.

Devant un tableau évident d'uvéite hypertensive unilatérale, les diagnostics différentiels les plus habituels du syndrome de Posner-Schlossman sont retrouvés :

– cyclite hétérochromique de Fuchs ;
– uvéite antérieure herpétique ;
– uvéite antérieure zostérienne.

Une sémiologie fine à la recherche d'éléments cliniques évocateurs de ces diagnostics permettra le plus souvent de faire la part des choses (hétérochromie irienne, aspect et topographie des précipités rétrocornéens, atrophie transilluminable de l'iris, synéchies iridocristalliniennes sauf dans l'hétérochromie de Fuchs...). Dans la cyclite hétérochromique de Fuchs, il ne s'agit pas de crises inflammatoires et hypertensives, mais plus d'une hypertonie progressive et secondaire à une uvéite antérieure chronique. Dans les uvéites antérieures herpétiques ou zostériennes, le tableau est généralement plus inflammatoire, généralement granulomateux et synéchiant, et les chiffres tensionnels moindre.

Il existe toujours des cas difficiles où la question persiste malgré un examen clinique complet. La place de la recherche par PCR dans un prélèvement d'humeur aqueuse du génome des virus de la famille herpès (HSV, VZV mais aussi EBV et CMV) est à préciser en fonction de la gravité de la situation — d'autant que la responsabilité de certains de ces virus dans le syndrome de Posner-Schlossman est discutée.

Évolution, pronostic et prise en charge thérapeutique

Les crises sont limitées dans le temps et se résolvent en général spontanément, quel que soit le traitement instauré ; celui-ci visera donc à raccourcir la durée de la crise mais, surtout, à limiter au mieux le niveau pressionnel et ses conséquences éventuelles sur les fibres optiques.

Les traitements préconisés durant la crise sont :

– les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par voie générale ;

– les bêtabloquants ou les α_2-agonistes adrénergiques, par voie locale ;

– les corticoïdes topiques, également utilisés afin de diminuer l'inflammation et de raccourcir la durée de la crise, sous réserve de l'apparition d'une hypertonie cortico-induite qu'il faudra surveiller.

Les myotiques comme les mydriatiques sont inefficaces et non conseillés.

Les analogues des prostaglandines, par définition, n'ont pas leur place ici.

L'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire ou hypotonisant en dehors des crises n'a pas de justification, dans la mesure où il y a un retour complet à la normale. En cas de persistance d'une hypertonie chronique (glaucome chronique secondaire), une prise en charge par un traitement hypotonisant local au long cours est cependant nécessaire.

Tout patient chez qui un diagnostic de syndrome de Posner-Schlossman est posé ou suspecté nécessite, même en cas de crises peu fréquentes, une surveillance clinique avec prise du tonus oculaire, champs visuels automatisés et imagerie de la papille, à la recherche d'éléments en faveur d'une neuropathie optique glaucomateuse secondaire.

Takahashi *et al.* ont retrouvé une fréquence de 100 % de « glaucome secondaire » chez les patients porteurs d'un syndrome de Posner-Schlossman dans une série de mille quatre-vingt-dix-neuf uvéites, dont deux cent quatre-vingt-treize associées à un glaucome secondaire [15]. Il convient de préciser qu'il s'agissait en fait de 100 % d'hypertonies et non de neuropathies glaucomateuses. Ce chiffre n'est donc pas surprenant, l'hypertonie entrant dans la définition clinique des crises glaucomato-cyclitiques.

Pour ce qui est de la fréquence des véritables glaucomes secondaires avec anomalies papillaires et périmétriques définitives, les données épidémiologiques sont imprécises. Il est admis qu'un pourcentage élevé de patients développent tardivement un véritable glaucome à angle ouvert [16], nécessitant donc un suivi rigoureux des deux yeux chez ces patients.

La prise en charge d'un tel glaucome secondaire est proche de celle d'un glaucome chronique primitif à angle ouvert. Il conviendra d'éviter les analogues des prostaglandines. La place de la chirurgie filtrante est discutée et reste *a priori* limitée aux glaucomes secondaires réfractaires aux thérapeutiques médicales.

Bibliographie

[1] Posner A, Schlossman A. Syndrome of unilateral recurrent attacks of glaucom with cyclitic symptoms. *Arch Ophthalmol* 1948, *39* : 517-536.

[2] Posner A, Schlossman A. Further observations on the syndrome of glaucomatocyclitic crisis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1953, *57* : 531-536.

[3] Frederick H.T. Observations on Glaucomatocyclitic Crises (Posner-Schlossman Syndrome). *Br J Ophthalmol* 1952, *36* : 207-210.

[4] Masuda K, Izawa Y, Mishima S. Prostaglandins and glaucomatocyclitic crisis. *Jpn J Ophthalmol* 1975, *19* : 368-375.

[5] Spivez BE, Armaly MF. Tonographic findings in glaucomatocyclitic crises. *Am J Ophthalmo* 1963, *55* : 47.

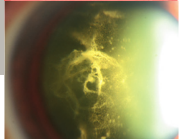
[6] Nagataki S, Mishima J. Aqueous humor dynamics in glaucomatocyclitic crisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976, *15* : 365.

[7] Demailly Ph, Zaegel R, Blamoutier J *et al.* Syndrome de Posner-Schlossman et allergie. *J Fr Ophtalmol* 1986, *8* : 773-777.

[8] Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R *et al.* Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 796-798.

[9] Hirose S, Ohno S, Matsuda H. HLA-Bw54 and glaucomatocyclitic crisis. *Arch Ophthalmol* 1985, *103* : 1837-1839.

[10] Chee SP, Bacsal K, Jap A *et al*. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 834-840.
[11] Chee SP, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 883-889.e1.
[12] Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R *et al*. Possible role of herpes simplex virus int the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 796-798.
[13] Choi CY, Kim MS, Kim JM *et al*. Association between Helicobacter pylori infection and Posner-Schlossman infection. *Eye* 2009, Feb. 20.
[14] Knox DL. Glaucomatocyclitic crises and systemic disease: peptic ulcer, other gastrointestinal disroders, allergy and stress. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1988, *86* : 473-495.
[15] Takahashi T, Ohtani S, Miyata K *et al*. A clinical evaluation of uveitis-associated secondary glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2002, *5* : 556-562.
[16] Raitta C, Klemetti A. Steroid administration in the Posner-Schlossman syndrome. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1967, *174* : 66-71.



Chapitre 35

Iridocyclite hétérochromique de Fuchs

M. Voigt, N. Duchâteau

Historique

Depuis la première description dans la littérature médicale par Lawrence en 1843 de quatre patients qui présentaient une hétérochromie et une cataracte, l'entité aujourd'hui décrite sous le nom d'« iridocyclite de Fuchs » demeure une maladie énigmatique [1]. Ernst Fuchs, professeur d'ophtalmologie à l'université de Vienne, développa le travail de Weill et rapporta cette nouvelle maladie dans un article qui reste une référence en ophtalmologie [2, 3]. L'étude portait sur trente-huit patients, une quantité importante de cas en comparaison des précédentes publications, et décrivait les critères de la maladie toujours utilisés cent ans plus tard. La description anatomopathologique de six yeux énucléés permettait de mettre en évidence des cicatrices pigmentées à la périphérie du fond d'œil, dont la confirmation attendit ensuite soixante-dix ans. Bien que Fuchs n'ait pas été le premier à le décrire, son nom reste attaché à ce syndrome, même si différentes dénominations ont été utilisées. Le terme de « cyclite hétérochromique de Fuchs » est très fréquemment utilisé mais certains auteurs utilisent maintenant l'appellation « syndrome de Fuchs » car l'hétérochromie est inconstante, tandis que d'autres préfèrent le nom d'« uvéite hétérochromique de Fuchs ». Le terme d'« iridocyclite hétérochromique de Fuchs » sera préféré dans ce chapitre, malgré le caractère inconstant de l'hétérochromie.

Dans la publication de Kimura *et al.* en 1955, les critères initiaux de Fuchs furent confirmés et élargis [4]. La même année, Franceschetti s'appuya sur une série de soixante-deux patients pour les détailler [5]. Ce sont ces critères diagnostiques qui sont repris dans la plupart des manuels d'ophtalmologie aujourd'hui. La publication de Loewenfeld et Thompsons en 1973 a permis de clarifier la confusion entre les différentes étiologies d'hétérochromies iriennes : hétérochromies isolées, hétérochromies sympathiques et liées aux dysraphies spinales, syndrome de Waardenburg et iridocyclite hétérochromique de Fuchs [6, 7]. Bien que des progrès récents en immunologie et l'essor de nouvelles techniques d'imagerie, dont la microscopie confocale *in vivo*, aient permis de découvrir de nouveaux aspects de la maladie, celle-ci n'en demeure pas moins encore très incomplètement comprise.

Épidémiologie

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est une étiologie assez fréquente d'uvéite. La prévalence de la maladie varie entre 1,1 % et 6,2 % des patients adressés pour uvéite [8-12]. Aucune prédominance de race n'est observée. La maladie touche les deux sexes, avec une légère préférence pour les hommes (45 % à 71 %) [3, 12-15]. Par ailleurs, il semble qu'elle soit sous-estimée chez les sujets noirs, à cause de la difficulté à détecter une hétérochromie. Des nodules iriens sont davantage retrouvés dans cette population [16].

Aspects cliniques

Généralités, critères diagnostiques

La maladie débute typiquement entre dix et vingt ans, de manière insidieuse, ce qui signifie qu'elle peut apparaître plus tôt, restant méconnue jusqu'à ce que les symptômes s'expriment. Le patient typique a entre trente et quarante ans, bien que le diagnostic puisse aussi être posé chez des patients de plus de soixante ans [13, 15]. L'atteinte est unilatérale dans 84 % à 96 % des cas selon les séries. Le caractère insidieux des symptômes, la discrétion des signes cliniques et la lenteur de l'évolution retardent le diagnostic, avec un délai de neuf années en moyenne (extrêmes : zéro et vingt-six ans) entre les premières manifestations et le diagnostic.

Les symptômes au moment du diagnostic sont résumés dans le tableau 35-I [17, 18]. Les signes cliniques initiaux peuvent être divisés en signes constants et variables, comme l'indiquent les tableaux 35-II et 35-III.

Le nombre moyen de critères variables est de 4,15 (± 1,2). Cette constatation peut être utile pour le diagnostic spécifique de cette entité, qui repose entièrement sur l'histoire de la maladie et l'examen clinique. L'association de six critères majeurs (constants) à au moins deux critères mineurs (variables) est corrélée à une haute sensibilité de diagnostic d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. Le tableau 35-IV présente une méta-analyse des signes cliniques de la maladie de Fuchs.

Tableau 35-I – Symptômes au moment du diagnostic (pourcentage de patients présentant le symptôme).

Références	Baisse d'acuité visuelle	Corps flottants	Douleur oculaire	Pas de symptôme : diagnostic lors d'un examen systématique
Velilla, 2001 [19]	42,3 %	ND	ND	ND
Fearnley, 1995 [14]	96,1 %	ND	18,2 %	ND
Liesegang, 1982 [15]	30 %-52 %	26 %-33 %	13 %-19 %	13 %
Voigt, 2003 [18]	30 %	15 %	7 %	18 %

ND, information non disponible.

Tableau 35-II – Caractéristiques cliniques constantes au cours de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.

Présence de :	Absence de :
Caractère chronique des signes cliniques Précipités stellaires diffus Inflammation de chambre antérieure modérée	Rougeur oculaire Synéchies postérieures Réponse à la corticothérapie locale Maladie systémique responsable d'uvéite ou autre cause d'uvéite

Tableau 35-III – Caractéristiques cliniques variables au cours de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.

Atteinte unilatérale
Hétérochromie irienne
Atrophie irienne
Nodules iriens
Distribution diffuse des précipités rétrodescemétiques
Cataracte
Oacités vitréennes
Signe d'Amsler (si intervention chirurgicale)

Tableau 35-IV – Méta-analyse des signes cliniques de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs décrits dans différentes études.

Références	Nombre de patients	Hétéro-chromie	PRD diffus	Cataracte	Opacités vitréennes	Atteinte bilatérale	Signe d'Amsler	Glaucome
Fuchs, 1906 [3]	38	100 %	79 %	87 %	ND	ND	ND	ND
Jones, 1991 [13]	103	40 %	83 %	80,2 %	> 2/3	7,8 %	ND	26,2 %
Fearnley, 1995 [14]	77	70,1 %	ND	73,0 %	ND	15,6 %	ND	15,7 %
La Hey, 1991 [20]	51	82 %	88 %	82 %	84 %	ND	ND	22 %
Velilla, 2001 [19]	26	70,4 %	100 %	77,8 %	ND	3,8 %	ND	14,8 %
Voigt, 2003 [18]	90	75 %	96 %	73 %	91 %	9 %	6 %	14 %

PRD, précipités rétrodescemétiques ; ND, information non disponible.

CORNÉE

La maladie de Fuchs se caractérise par des précipités rétrodescemétiques qui se répartissent sur toute la surface de l'endothélium cornéen (fig. 35-1). Ils sont de deux sortes :

– les premiers, décrits par Jones, sont des précipités fins, qualifiés de dendritiques ou stellaires [21] ;

– les seconds, décrits par Franceschetti, consistent en de très fins filaments disposés entre ces précipités rétrodescemétiques stellaires [5].

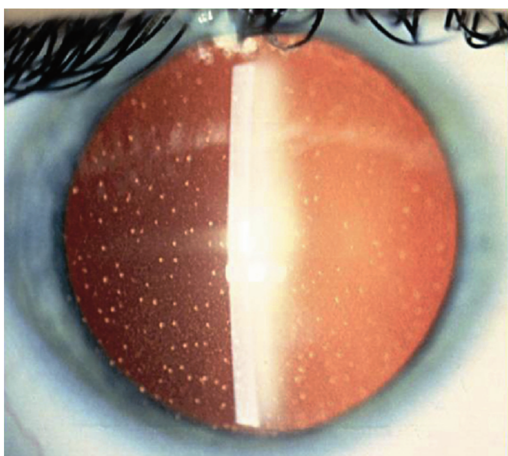
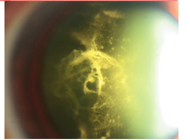


***Fig. 35-1** Distribution diffuse des précipités rétrodescemétiques.*

L'endothélium de patients atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs a été étudié en microscopie spéculaire. Alanko *et al.* ont ainsi mis en évidence la présence de corps sombres intercellulaires et intracellulaires, de larges zones acellulaires et des secteurs brillants irréguliers. Cette observation a déjà été faite dans d'autres formes d'uvéites. En général, la densité cellulaire n'est pas diminuée [22].

La microscopie confocale *in vivo* fournit de manière non invasive des informations sur la structure oculaire à un niveau cellulaire. Labbé *et al.* ont montré que l'endothélium des patients atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs était altéré [23]. Trois principales anomalies étaient observées (fig. 35-2). La première anomalie consistait en de larges dépôts hyperréflectifs, correspondant aux précipités rétrodescemétiques qui se trouvaient sur l'endothélium. L'apparence de ces précipités en microscopie confocale *in vivo* était très similaire chez tous les patients. Les précipités avaient une forme dendritique, avec un petit corps central et de nombreuses fines ramifications, qui parfois reliaient entre eux différents précipités. D'autres précipités rétrodescemétiques plus petits et moins nombreux étaient également présents. La deuxième anomalie était la présence de dépôts hyperréflectifs de taille inférieure aux précipités rétrodescemétiques et aux cellules endothéliales, avec une forme dendritique et, parfois, un aspect en pointillé. La troisième anomalie de l'endothélium consistait en des éléments arrondis hyporéflectifs. Ces dernières anomalies étaient proches des précipités rétrodescemétiques ou des petits dépôts hyperréflectifs. Ces zones hyporéflectives se positionnaient de manière aléatoire au



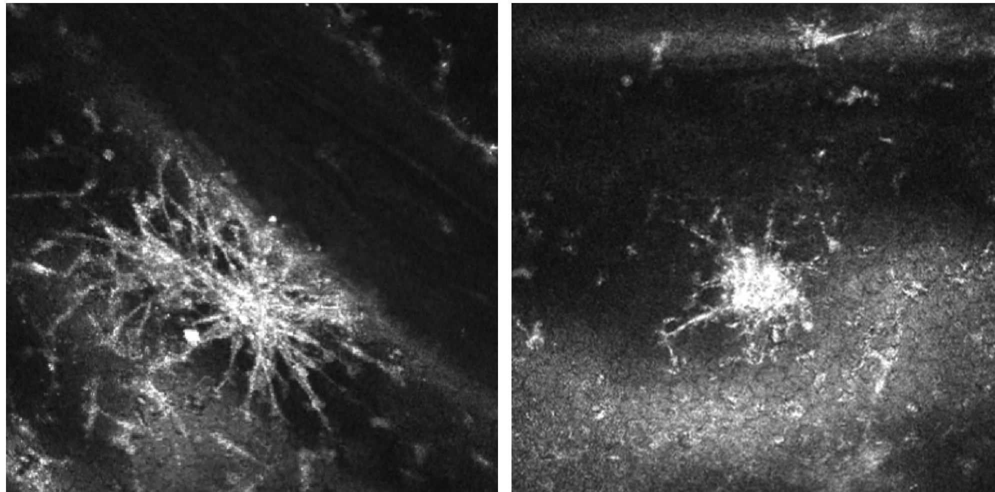


Fig. 35-2 ***Images des précipités rétrodescemétiques en microscopie confocale in vivo*** *(IVCM Rostock Cornea Module, Heidelberg Retina Tomograph II ; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany ; 400 × 400 µm).*
Remerciements à A. Labbé.

sein de l'endothélium, elles se trouvaient aussi bien aux bords qu'à l'intérieur de la cellule endothéliale. Aucune de ces trois anomalies n'était observée sur l'œil controlatéral. Il a été remarqué que même les précipités rétrodescemétiques d'aspect non stellaire à la lampe à fente avaient une forme dendritique en microscopie confocale *in vivo*.

Les études utilisant la microscopie confocale *in vivo* ont montré que les précipités rétrodescemétiques des uvéites infectieuses étaient volontiers dendritiques et que ceux des uvéites non infectieuses étaient plutôt ronds et globuleux. Les précipités rétrodescemétiques de la maladie de Fuchs se rapprochent donc de ceux des uvéites infectieuses, sans être identiques [24, 25]. Cet aspect particulier peut correspondre à un dépôt de fibrine autour des cellules inflammatoires. Ceci suggère aussi que la pathogénie de l'iridocyclite hétéochromique de Fuchs pourrait comporter une vraie part inflammatoire déclenchée par une origine infectieuse. Le caractère unilatéral des modifications endothéliales dans l'iridocyclite hétéochromique de Fuchs pourrait aussi être en faveur d'une cause infectieuse.

HUMEUR AQUEUSE

La chambre antérieure est habituellement peu inflammatoire dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs : le tyndall cellulaire et le *flare* sont peu élevés. Une étude a montré une augmentation du *flare* faible mais significative à 12,1 ± 3,6 ph/ms (nombre de photons par milliseconde) dans l'œil atteint, en comparaison à la valeur du *flare* de l'œil controlatéral (3,9 ± 1,1 ph/ms) et des yeux témoins (4,1 ± 1,3 ph/ms) [26]. Ceci peut résulter d'une perméabilité accrue des vaisseaux iriens ou d'une augmentation de la production locale d'immunoglobulines.

IRIS

Bien que considérée comme une uvéite non granulomateuse, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs peut présenter des nodules iriens proches de ceux des uvéites granulomateuses. Ces petits nodules sont retrouvés chez 20 % à 30 % des patients [5, 16]. Ils peuvent se trouver au bord de la pupille (pseudonodules de Koeppe) ou sur la face antérieure de l'iris (pseudonodules de Busacca) (fig. 35-3). Ils sont observés à la phase initiale de la maladie le plus souvent, c'est-à-dire à la phase caractérisée par l'absence d'atrophie irienne ou de cataracte. Ils sont typiquement petits et transparents et peuvent donc être méconnus. Ils sont difficiles à observer sur des iris bleus [27].

Les corps de Russell ressemblent à de petits dépôts cristallins à la surface antérieure de l'iris et peuvent être associés à de nombreuses formes d'inflammation, y compris les uvéites chroniques et les lymphomes B [28]. Ils représenteraient une séquestration d'immunoglobulines, qui ne peuvent être ni produites ni dégradées par le réticulum endoplasmique [29]. En conséquence, la présence de corps de Russell dans l'œil prouve une sécrétion active d'immunoglobulines. Dans l'humeur aqueuse, des niveaux élevés d'immunoglobulines ont été rapportés en cas d'uvéite et une augmentation oligoclonale d'immunoglobulines (principalement IgG1) a été trouvée dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs [30, 31]. Dans ce contexte, les corps de Russell correspondent à des cellules plasmatiques agglomérées avec des immunoglobulines [32].

On pourrait penser que l'hétérochromie irienne est un signe majeur de la maladie de Fuchs, or celle-ci est inconstante, avec des fréquences variables allant de 40 % à 100 % selon les séries (tableau 35-IV). Les conditions idéales pour l'observer sont la lumière du jour ou sous un éclairage s'en rapprochant le plus possible (fig. 35-4). Dans les cas bilatéraux, l'hétérochromie peut



Fig. 35-3 ***Pseudonodules de Koeppe (bord pupillaire) et de Busacca (face antérieure de l'iris) chez des patients atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.***



Fig. 35-4 ***Hétérochromie irienne : l'œil droit est atteint.***

être absente et le diagnostic est alors plus difficile. Pour cette raison, l'observation minutieuse de l'architecture irienne est importante. La comparaison simultanée de photographies des iris peut être utile. Il existe du pigment dans les trois couches de l'iris : le feuillet antérieur, le stroma et l'épithélium pigmentaire de l'iris. Au cours de la maladie, l'atrophie survient dans les trois couches. Chez les patients avec une hétérochromie minime ou absente, le diagnostic d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est souvent plus délicat. Chez les sujets noirs, asiatiques ou blancs avec des iris marron, l'hétérochromie peut être absente ou peut rester discrète même au stade tardif de la maladie, car l'iris possède une réserve suffisante de pigments [16, 33, 34]. Typiquement, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs entraîne une hétérochromie principalement par atrophie du feuillet antérieur de l'iris. L'hétérochromie est de ce fait plus évidente quand la pigmentation de ce feuillet est plus importante que celle du stroma. Les iris bleus, peu pigmentés, peuvent ne pas montrer d'hétérochromie. L'atrophie progressive des iris clairs peut même entraîner une hyperchromie du côté atteint par visualisation de l'épithélium pigmentaire de l'iris. Ce phénomène est décrit sous le terme d'hétérochromie inverse. Les altérations du stroma peuvent consister en la perte tissulaire du stroma et des cryptes iriennes. La perte du pigment entraîne chez certains patients une atrophie diffuse, visible en rétro-illumination, dénommée « phénomène en vitraux » (*church windows phenomenon*) [24].

D'autres causes d'hétérochromie iriennes sont possibles, parfois congénitales, soit isolées, soit associées à d'autres affections, comme le syndrome de Duane par exemple ou après des paralysies sympathiques congénitales. La perte du pigment du feuillet antérieur reste typique de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.

Les vaisseaux stromaux des iris atrophiques peuvent devenir plus ou moins visibles, selon le degré de la pigmentation ou de la dépigmentation irienne. Le caractère normal ou anormal de la visibilité des vaisseaux iriens peut être difficile à déterminer [36]. Par ailleurs, pour certains auteurs, l'atrophie irienne est responsable d'une intensification de la vascularisation préexistante, tandis qu'une néovascularisation est inhabituelle [6, 13]. Une rupture de la barrière hémato-aqueuse a été prouvée par plusieurs auteurs [27]. Ainsi, les publications sur les angiographies d'iris chez des patients atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ont décrit des vaisseaux radiaires étroits et une diffusion de la fluorescéine à partir de certains vaisseaux et du bord pupillaire. De manière étonnante, des secteurs iriens ischémiques ont été observés en angiographie chez quelques patients, bien que l'atrophie sectorielle ne soit pas une caractéristique de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. La rupture de la barrière hémato-aqueuse reste incomprise. Bien que l'angiographie à la fluorescéine montre que l'iris est le siège de diffusions, les techniques actuelles ne permettent pas de déterminer si l'anomalie de la barrière hémato-aqueuse siège dans le segment antérieur ou dans le segment postérieur.

Les vaisseaux de l'iris et de l'angle iridocornéen sont susceptibles de saigner. Amsler s'est intéressé à la survenue d'hyphéma après paracentèse [37]. Ce signe est généralement considéré comme pathognomonique de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs, cependant il peut survenir dans d'autres conditions : après léger traumatisme, gonioscopie, tonométrie à applanation, anesthésie péribulbaire, mydriase et même de manière spontanée [27]. Ce phénomène pourrait engendrer un glaucome aigu transitoire [21]. Différentes théories tentent d'expliquer le phénomène déclenché par la baisse du tonus oculaire, dont l'observation d'artérioles hyalines chez quelques patients [38]. Malgré tout, la cause précise du saignement reste inconnue.

Par définition, il n'y a pas de synéchies iridocristalliniennes dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. Toutefois, de minimes synéchies postérieures transitoires ont été occasionnellement rapportées aux sites des pseudonodules de Koeppe [39]. Dans ces descriptions, les synéchies peuvent laisser une trace sous forme de lignes radiaires pigmentées sur la capsule antérieure. Cependant, la valeur sémiologique de ces traînées pigmentées dans un contexte d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est très discutable et pourrait plutôt faire remettre en cause le diagnostic.

CATARACTE

Au cours des années d'évolution de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs, la majorité des patients développe des condensations sous-capsulaires typiques (fig. 35-5). À l'inverse des autres types d'uvéites, il n'existe pas de rebond inflammatoire après chirurgie de la cataracte. Si la formation de synéchies après chirurgie est exceptionnelle et doit conduire à remettre en cause le diagnostic, la formation de dépôts sur l'implant est en revanche fréquente (fig. 35-6) [40]. L'extraction de la cataracte peut également induire un glaucome à angle ouvert ou aggraver un glaucome préexistant.

VITRÉ

En général, une hyalite importante n'est pas considérée comme une caractéristique de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ; cependant, il est habituel d'observer des opacités vitréenne [13]. Le caractère en « œufs de fourmis » de ces opacités a été décrit mais devrait plutôt faire remettre en cause le diagnostic. Les patients peuvent être sévèrement gênés par les cellules et opacités dans le vitré antérieur et des vitrectomies ont parfois été pratiquées. Bien qu'aucun rebond inflammatoire n'ait été décrit en postopératoire, la vitrectomie reste cependant déconseillée dans cette indication [12].

RÉTINE ET CHOROÏDE

Fuchs lui-même notait déjà la présence d'une inflammation choroïdienne périphérique [3]. D'autres auteurs ont rapporté que l'observation d'une choroïdite périphérique était occasionnelle [4]. Au contraire, Franceschetti a estimé que les lésions choriorétiniennes étaient exceptionnelles dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs et étaient plus souvent de nature dégénérative qu'inflammatoire [5].

L'atteinte choriorétinienne est maintenant considérée comme cicatricielle. La prévalence de ces cicatrices varie de 7,2 % à 65 % [13, 41, 42]. Ces lésions, localisées en périphérie rétinienne, sont habituellement petites, atrophiques, avec des bords pigmentés. À l'inverse des uvéites intermédiaires, aucune « banquise », aucun œdème maculaire spontané ou postopératoire n'a été rapporté dans les séries de maladie de Fuchs [39, 43].

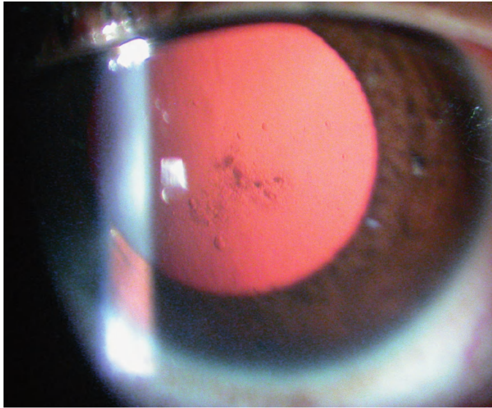


Fig. 35-5 *Cataracte sous-capsulaire postérieure.*

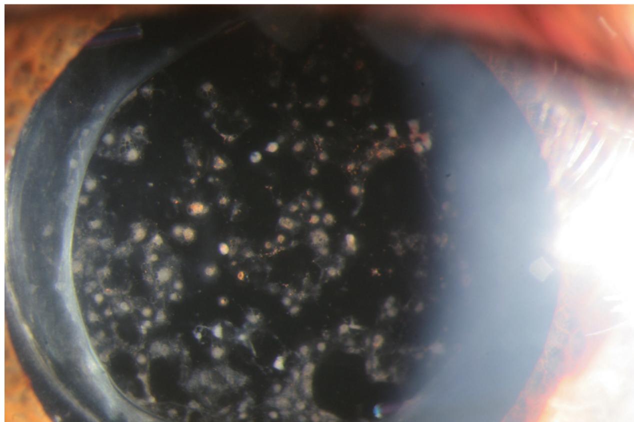


Fig. 35-6 *Apparition de dépôts sur l'implant après chirurgie de la cataracte dans un contexte d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.*

ANALYSE COMBINÉE DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Jusqu'à présent, le diagnostic d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs reste uniquement fondé sur l'association de signes cliniques. Aucun test spécifique n'existe. À partir de l'analyse de la série de patients du service d'ophtalmologie de Cochin, des combinaisons de critères ont été proposées pour porter le diagnostic d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. La présence combinée de six critères constants (majeurs) et d'au moins deux critères inconstants (mineurs) était associée à une haute sensibilité pour poser le diagnostic d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs (tableaux 35-II et 35-III).

Diagnostic différentiel

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs a des caractéristiques communes avec d'autres types d'uvéites, dont la présence de nodules iriens au cours des sarcoïdoses par exemple.

L'uvéite intermédiaire se manifeste souvent avec des symptômes similaires (corps flottants et vision floue), elle peut être unilatérale et touche aussi une population jeune. Les corps flottants témoignent de la présence d'opacités vitréennes proches du point de fixation. À la différence de la maladie de Fuchs, l'uvéite intermédiaire présente une hyalite plus importante avec « œufs de fourmis » et « banquises ». Cependant, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ne se complique pas d'atteinte rétinienne, telle qu'un œdème maculaire.

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs a aussi des caractères communs avec l'uvéite herpétique. Si les précipités cornéens peuvent avoir occasionnellement des aspects proches, le caractère sectoriel de l'atrophie irienne au cours de l'uvéite herpétique permet généralement la distinction entre ces entités.

Le diagnostic différentiel entre une iridocyclite hétérochromique de Fuchs avec glaucome secondaire et un syndrome de Posner-Schlossman, peut être particulièrement difficile (fig. 35-7). Dans leur description originale, Posner et Schlossman ont décrit neuf patients dont trois avaient une hétérochromie [44]. Bien que ces deux maladies aient des points communs, elles diffèrent par la réponse spectaculaire de l'hypertonie du Posner-Schlossman à une petite dose de corticoïdes locaux. Ceci suggère une cause inflammatoire à l'hypertonie, par l'intermédiaire d'une trabéculite. À l'opposé, au cours de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs, l'élévation de la pression intraoculaire ne répond pas aux corticoïdes.

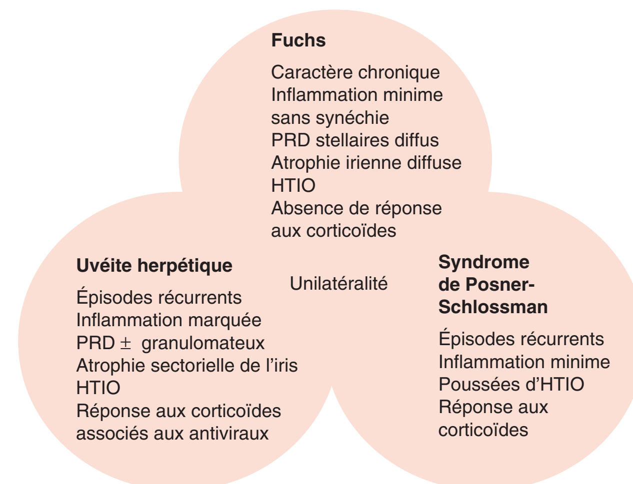


Fig. 35-7 ***Diagnostic différentiel de la maladie de Fuchs.** PRD, précipités rétrodescemétiques ; HTIO, hypertonie intraoculaire.*

Évolution et pronostic

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est une maladie chronique sans guérison. Étant donnée l'intensité minime de l'inflammation, la progression de la maladie est extrêmement lente. Un suivi semestriel suffit habituellement, en particulier pour contrôler la tension oculaire. Il est important de noter que la majorité des cas d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ne nécessite aucun traitement anti-inflammatoire. La corticothérapie locale ne résout pas l'inflammation. La prise en charge chirurgicale de la cataracte ne pose pas de problème particulier, hormis l'observation éventuelle d'un signe d'Amsler en cas d'hypotonie per-opératoire — celui-ci est moins fréquemment observé au cours de la phacoémulsification moderne par mini-incision qu'avec les techniques plus anciennes associées à des phases plus prolongées d'hypotonie per-opératoire (fig. 35-8). L'apparition de dépôts sur l'implant est une complication fréquente. En contraste avec l'insensibilité à la corticothérapie des manifestations de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs chez les patients phaques, ces dépôts sur l'implant régressent habituellement sous corticothérapie topique, laquelle doit parfois être prolongée au long cours pour prévenir des récidives.

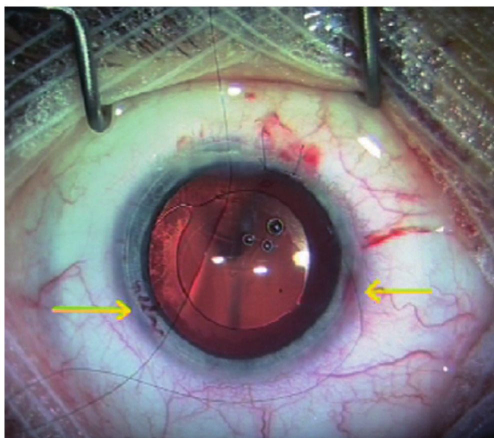


Fig. 35-8 ***Signe d'Amsler au cours d'une phacoémulsification « ancienne », avec incision de 6 mm et pose d'un implant en PMMA.*** *L'hypotonie est associée à un saignement des vaisseaux iriens périphériques (flèches).*

La maladie de Fuchs est globalement de bon pronostic. Environ 40 % des patients atteints conservent une acuité visuelle à 5/10 ou mieux sur le long terme [15]. La principale cause de baisse d'acuité visuelle définitive est l'existence d'un glaucome à angle ouvert secondaire qui ne répond pas bien au traitement médical. La prévalence de cette complication est de 59 % [15]. Plus de la moitié des cas (50 % à 73 %) nécessite à terme une chirurgie filtrante. L'application per-opératoire de fluoro-uracil ou de mitomycine améliore le résultat final [21, 45].

Pathogénie

HISTOPATHOLOGIE

Les biopsies d'iris *post mortem* ou postopératoires montrent des signes d'inflammation chronique de faible intensité. Plusieurs études ont trouvé une infiltration diffuse comprenant des lymphocytes, des cellules plasmatiques et des corps de Russel. D'autres signes comme la sclérose, l'atrophie stromale et la diminution de la pigmentation cellulaire ne sont pas spécifiques de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. Les précipités rétrodescemétiques correspondent à une petite agglomération de monocytes, lymphocytes et cellules plasmatiques [27].

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Les fragments d'iridectomie ont montré des cellules plasmatiques et lymphocytes associés à des mélanocytes anormaux. Les mélanocytes étaient peu nombreux, anormalement ronds et caractérisés par l'absence de processus dendritiques normaux. De même, les mélanosomes étaient en petit nombre, petits et de forme irrégulière [46, 47].

IMMUNOLOGIE, IMMUNOHISTOCHIMIE

Aucune altération immunohistologique spécifique n'a été trouvée pour différencier l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs des autres types d'uvéites chroniques [48].

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est une maladie chronique avec une inflammation de bas grade, permanente, qui suggère l'existence de mécanismes d'autorégulation. Il s'agit d'un type d'uvéite particulier dans la mesure où elle associerait des manifestations immunologiques et non immunologiques.

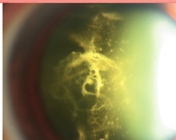
L'œil est un site immunitaire privilégié. L'humeur aqueuse contient différents types de molécules anti-inflammatoires et immunosuppressives, comme le TGFβ. De manière intéressante, chez les patients atteints de maladie de Fuchs, une production réduite de TGFβ pourrait être associée à la présence d'atrophie irienne. Cette diminution de TGFβ pourrait provenir d'un déficit immunitaire et entraîner la réaction immunologique et inflammatoire observée dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs [41]. Les sites immunologiques privilégiés possèdent un système immunitaire déficient à cause de l'interaction du système FasL-Fas. Une insuffisance FasL résulte en une perte du privilège immunologique. FasL est normalement exprimé par les cellules T, mais les études ont montré qu'il pouvait être présent sur les tissus non immunologiques de l'œil, comme l'épithélium cornéen, l'endothélium cornéen, l'iris, le corps ciliaire et la rétine. Il est possible que des altérations de ces sites puissent modifier le privilège immunologique et provoquer une inflammation de bas grade. La production locale anormale d'IgG1 observée dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs pourrait être liée à ces altérations. La Haye a mis en évidence des immunoglobulines (IgG, IgM, complément) dans les vaisseaux iriens et dans l'iris [49]. La présence de cellules plasmatiques et d'immunoglobulines agglomérées (corps de Russell) indique la production locale d'immunoglobulines. Les études sur l'humeur aqueuse ont montré une concentration en IgG1 accrue. La présence d'IgG1 indique l'existence d'une synthèse intraoculaire locale, initialisée par une réaction à un antigène étranger et qui implique une réponse immunologique T [50, 51]. De même, les cellules B seraient impliquées dans la production d'IgG par l'intermédiaire de l'IL-6 dans l'humeur aqueuse [52, 53].

Une différence significative d'expression des cytokines et des cellules T a été observée en comparant l'humeur aqueuse et le vitré d'uvéites antérieures idiopathiques et d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs : une forte concentration en lymphocytes $CD4^+$ a été retrouvée sur les prélèvements d'yeux atteints d'uvéite ; au contraire, une majorité de lymphocytes $CD8^+CD28^-$ a été observée dans les yeux atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs [56]. En conséquence, la concentration en IL-2 normalement produite par les cellules T $CD4^+$, a été retrouvée plus élevée en cas d'uvéite. Une augmentation de l'IL-10 et de l'interféron γ, une diminution de l'IL-12 ont été mises en évidence dans les yeux avec maladie de Fuchs. L'IL-10 est impliquée dans le contrôle négatif de la fonction macrophagique et dans la limitation de la production de cytokines inflammatoires par les monocytes et macrophages activés.

Ce rôle important de l'IL-10 pourrait expliquer l'absence de réponse aux corticoïdes dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. Il a été montré que les corticoïdes augmentaient l'IL-10 (l'expression de son ARNm et sa forme protéique) chez des patients atteints de sclérose en plaques et *ex vivo*. Ces données suggèrent que le rôle bénéfique des corticoïdes vient de leur capacité à augmenter l'expression d'IL-10. Ainsi, puisque dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs l'IL-10 est déjà élevée, l'effet immunosuppresseur des corticoïdes n'est pas visible.

La différence de composition en lymphocytes T, lymphocytes B et cytokines peut expliquer la forme plus ou moins bénigne de la maladie de Fuchs et son caractère autolimité.

Par ailleurs, des mécanismes auto-immuns ont été évoqués dans l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs (fig. 35-9). Des anticorps contre l'antigène S rétinien (Ag-S) pourraient jouer un rôle dans les manifestations oculaires de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs [57]. D'autres études ont trouvé des anticorps dirigés contre certains antigènes cornéens [58, 59].



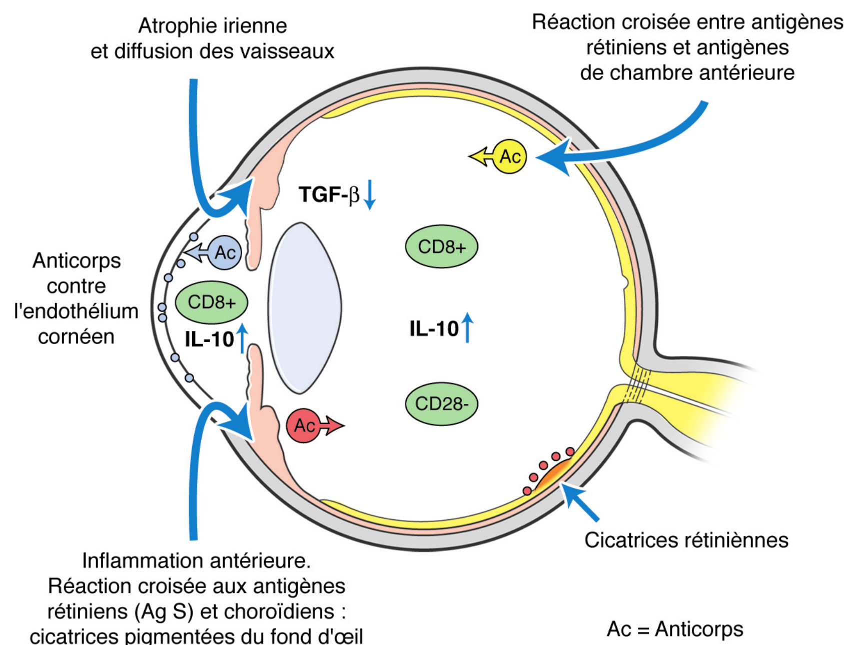


Fig. 35-2 ***Perte du privilège immunitaire au cours de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.***

Tableau 35-V – Iridocyclite hétérochromique de Fuchs : hypothèses étiologiques.

Facteur étiologique		Observations	État actuel des données disponibles
Génétique [60-64]		Jumeaux monozygotes avec iridocyclite hétérochromique de Fuchs. Possible lien avec la rétinite pigmentaire récessive. Fréquence diminuée de HLA-Cw3 et HLA-DRw53.	Le faible taux de cas familiaux n'est pas en faveur d'une origine génétique. L'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un autre événement reste possible. Cependant, il semble peu probable qu'il existe un lien significatif avec un typage HLA. D'autres études seraient nécessaires pour le confirmer.
Traumatique [65, 66]		Un antécédent de traumatisme oculaire considéré comme facteur étiologique possible de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs [1]. Prouver la causalité avec cet événement éventuellement ancien est difficile. Le traumatisme a été cité comme facteur de risque de récidive dans d'autres circonstances d'uvéite.	L'hypothèse pathogénique du traumatisme oculaire est peu probable. Il est peu concevable que seuls les traumatismes sévères soient responsables d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs alors que de nombreux traumatismes mineurs seraient sans conséquence. Dans ce contexte, il est possible d'imaginer une association entre un traumatisme cornéen et le développement d'anticorps contre l'endothélium cornéen.
Neurologique [67-69]		Une paralysie congénitale du sympathique entraîne une hétérochromie. Une innervation sympathique anormale peut entraîner une inhibition de la pigmentation irienne [1]. Les mélanocytes de l'iris ont une innervation adrénergique directe.	Une origine sympathique de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs n'a jamais été prouvée [27].
Parasitaire	*Toxoplasma gondii* [70-72]	Observation de cicatrices choriorétiniennes ressemblant à celles de la toxoplasmose. Inflammation choriorétinienne primaire : provoque une sensibilisation à un antigène rétinien qui peut entraîner une iridocyclite hétérochromique de Fuchs par un mécanisme auto-immun. Phénomène secondaire : après une infection oculaire par un micro-organisme qui libère un autoantigène du pôle postérieur.	Aucun lien entre iridocyclite hétérochromique de Fuchs et toxoplasmose n'a été confirmé dans la littérature. Pourtant, une association clinique significative entre iridocyclite hétérochromique de Fuchs et des cicatrices pseudotoxoplasmiques existe [3]. Une association entre ces deux maladies n'a pas été prouvée par des tests sérologiques ou des tests de l'immunité cellulaire [3]. Les analyses de l'humeur aqueuse n'ont pas mis en évidence de production d'anticorps contre *Toxoplasma gondii*. La chronologie étiologique serait la suivante : Infection → Effraction rétinienne → Autosensibilisation → Iridocyclite Fuchs Cependant, selon cette hypothèse, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs devrait être une maladie beaucoup plus fréquente [27].
	Toxocarose [73]	Des signes cliniques similaires à ceux de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ont été associés à une sérologie *Toxocara canis* positive.	

Tableau 35-V – Iridocyclite hétérochromique de Fuchs : hypothèses étiologiques. (suite)

Facteur étiologique		Observations	État actuel des données disponibles
Viral	*Herpes simplex virus* [74, 75]	L'ADN d'*herpes simplex virus* a été identifié dans l'humeur aqueuse de patients avec iridocyclite hétérochromique de Fuchs.	Le chevauchement entre les différents virus et la variabilité des présentations cliniques suggèrent que les manifestations oculaires de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs ne sont pas spécifiques à un virus et que le mode de réponse à une infection virale est probablement déterminé par le patrimoine génétique de l'hôte et par le statut immunitaire de l'œil.
	Virus de la rubéole [76-79]	Études cliniques : – Taux élevé d'anticorps contre la rubéole dans l'humeur aqueuse. – Positif dans 100 % des yeux étudiés (52/52). – 28 % des ponctions de chambre antérieure ont été positives en PCR pour la rubéole [1]. – Production intraoculaire d'anticorps chez 93 % des patients (coefficient de Goldmann-Witmer/Desmonts > 3). Études épidémiologiques et observationnelles : – L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs est moins fréquente depuis le début du programme de vaccination contre la rubéole aux États-Unis. Une augmentation concomitante du nombre de cas chez les patients étrangers a été observée. – Différences significatives dans les réponses sérologiques vis-à-vis du virus de la rubéole pour les patients présentant une iridocyclite hétérochromique de Fuchs, comparés à ceux présentant des uvéites d'autres causes. – L'uvéite antérieure associée au virus de la rubéole serait caractérisée par plusieurs symptômes semblables à ceux de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. – 77 % des patients qui présenteraient cette entité auraient 3 critères ou plus de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. – Cependant 15 % des patients séronégatifs pour la rubéole présentent aussi 4 critères d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs.	
	Cytomégalovirus [80-84]	Études cliniques : – Un syndrome d'uvéite épisodique unilatérale hypertensive avec atrophie irienne a été discuté en association à une infection à CMV. – 31,3 % des yeux positifs pour le CMV (soit titrage des anticorps anti-CMV intraoculaires comparés au titrage sanguin, soit PCR positive) ont des signes d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs. – 41,7 % des patients présumés atteints d'iridocyclite hétérochromique de Fuchs étaient positifs pour le CMV. – Les patients âgés ont tendance à être plus positifs pour le CMV.	

HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES

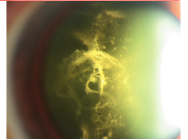
Plusieurs théories sur la pathogenèse de l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs existent. Aucune n'explique complètement cette maladie. Elles sont récapitulées dans le tableau 35-V.

CONCLUSION

Bien que son diagnostic repose sur des critères cliniques bien définis, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs n'en reste pas moins une maladie mystérieuse, continuant à susciter de nombreux débats et interrogations. Est-ce un type d'inflammation atypique ou d'autres processus sont-ils impliqués ? La cataracte et l'uvéite sont-elles des phénomènes indépendants ? Pourquoi ne se forme-t-il pas de synéchies et des signes d'inflammation aiguë comme dans les autres uvéites ? Quel est l'antigène contre lequel les anticorps sont dirigés ? Les autoanticorps sont-ils la clef de la maladie et comment se développent-ils ?

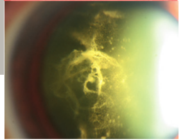
BIBLIOGRAPHIE

[1] Lawrence W. Changes in colour in the iris. *In* : *A Treatise on Disease of the Eye.* Hays I (ed.). Lea & Blanchard, Philiadelphia, 1843 : 411-416.
[2] Weill G. Über Heterophthalmus. *Z Augenheilkd* 1904, *11* : 165-176.
[3] Fuchs E. Über Komplikationen der Heterochromie. *Z Augenheilkd* 1906, *15* : 191-212.
[4] Kimura SJ, Hogan MJ, Thygeson P. Fuchs' syndrome of heterochromic cyclitis. *Arch Ophthalmol* 1955, *54* : 179-186.
[5] Franschetti A. Heterochromic cyclitis (Fuchs' syndrome). *Am J Ophthalmol* 1955, *39* : 50-58.
[6] Loewenfeld IE, Thompson S. Fuchs' heterochromatic cyclitis. A critical review of the literature I. Clinical characteristics of the syndrome. *Surv Ophthalmol* 1973, *17* : 394-457.
[7] Loewenfeld IE, Thompson S. Fuchs' heterochromatic cyclitis. A critical review of the literature II. Clinical characteristics of the syndrome. *Surv Ophthalmol* 1973, *18* : 2-61.
[8] American Academy of Ophthalmology. *Intraocular Inflammation and Uveitis 1998-1999*. Basic and Clinical Science Course, 1998.
[9] Schlaegel TF Jr. Differential diagnosis of uveitis. *Ophthalmol Digest* 1973, *35* : 34-38.



[10] Kijlstra A, Rothova A, Baarsma GS *et al*. Computer registration of uveitis patients. *Doc Ophthalmol* 1987, *67* : 139.
[11] Tran VT *et al*. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Opthalmol* 1994-1995, *18* : 293-298.
[12] Becker MD, Zierhut M. Das Fuchs'sche Uveitis Syndrom – die Heterochromie ist keine Conditio sine qua none. *Der Ophthalmologe* 2005, *102* : 733-744.
[13] Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis : A reappraisal of the clinical spectrum. *Eye* 1991, *5* : 649-661.
[14] Fearnley IR, Rosenthal AR. Fuchs' heterochromic iridocyclitis revisited. *Acta Ophthalmol Scand* 1995, *73* : 166-170.
[15] Liesegang TJ. Clinical features and prognosis in Fuchs'uveitis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982, *100* : 1622-1626.
[16] Tabbut BR, Tessler HH, Williams D. Fuchs' heterochromic iridocyclitis in blacks. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 1688.
[17] Norsell K, Sjödell L. Fuchs' heterochromic uveitis : a longitudinal clinical study. *Acta Ophthalmol* 2008, *86* : 58-64.
[18] Voigt M, Duong M, Monnet D *et al*. Constant and variable findings in Fuchs heterochromic uveitis : study of 90 cases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : E-Abstract 2382.
[19] Velilla S *et al*. Fuchs heterochromic iridocyclitis : a review of 26 cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2001, *9* : 169-175.
[20] La Hey E *et al*. Clinical analysis of Fuchs' heterochromic cyclitis. *Doc Ophthalmol,* 1991, *78* : 225-235.
[21] Jones NP. Glaucoma in Fuchs' heterochromic uveitis : aetiology, management and outcome. *Eye* 1991, *5* : 662-667.
[22] Alanko HI, Vuorre I, Saari KM. Characteristics of corneal endothelial cells in Fuchs'heterochromic cyclitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986, *64* : 623-631.
[23] Labbe A *et al*. Evaluation of keratic precipitates and corneal endothelium in Fuchs' heterochromic cyclitis by in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol* 2009, *000* : 0-5.
[24] Wertheim MS, Mathers WD, Planck SJ *et al*. In vivo confocal microscopy of keratic precipitates. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 1773-1781.
[25] Mocan MC, Kadayifcilar S, Irkec M. Keratic precipitate morphology in uveitic syndromes including Behcet's disease as evaluated with in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)* 2009, *23* : 1221-1227.
[26] Küchle M *et al*. Lasertyndallometrische Analyse der Blut-Kammerwasser- Schranke bei 31 Augen mit Heterochromiezyklitis Fuchs mit und ohne sekundäres Offenwinkelglaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000, *217* : 159-162.
[27] Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis : an update. *Surv Ophthalmol* 1993, *37* : 253-272.
[28] Hsu SM, Hsu PL, McMillan PN *et al*. Russel bodies, a light and electron microscopic immunoperoxidase study. *Am J Clin Path* 1982, *77* : 26-31.
[29] Valetti C, Grossi CE, Milestein C *et al*. Russell bodies : a general response of secretory cells to synthesis of a mutant immunoglobulin which can neither exist from, nor be degraded in the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 1994, *115* : 983-984.
[30] Murray PI, Hoekzema R, Luyendijk L *et al*. Analysis of aqueous humour immunoglobulin G in uveitis by enzyme-linked immunosorbent assay, isoelectric focusing, and immunoblotting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, *31* : 2129-2135.
[31] Murray PI, Hoekzema R, Van haren MAC *et al*. Aqueous humour analysis in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Curr Eye Res* 1990, *9* : 53-57.
[32] Callear AB, Reynolds A, Harry J *et al*. Iris crystals in chronic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1999, *83* : 703-706.
[33] Jain IS, Gupta A, Gangwar DN *et al*. Fuchs'heterochromic cyclitis : some observations on clinical picture and on cataract surgery. *Ann Ophthalmol* 1983, *15* : 640-642.
[34] Kimura SJ. Fuchs'syndrome of heterochromic cyclitis in brown eyed patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978, *76* : 76-89.
[35] Saari M, Vuorre I, Niemenen H. Infra-red transillumination stereography of the iris in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br J Ophthalmol* 1978, *62* : 110-115.
[36] Hendkind P. Angle vessels in normal eyes. A gonioscopic evaluatin and anatomic correlation. *Br J Ophthalmol* 1964, *48* : 551-557.
[37] Amsler M, Verrey F. Hétérochromie de Fuchs et fragilité vasculaire. *Opthalmologica* 1946, *111* : 177-181.
[38] Ashwin PT, Tambe K, Quinlan M. Unusual presentation of Amsler's sign in Fuchs' heterochromic uveitis. *J Catract Refract Surg* 2006, *32* : 1579-1580.
[39] O' Connor GR. Heterochromic iridocyclitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985, *104* : 218-231.
[40] Daus W, Schmidbauer J, Buschendorff P *et al*. Results of extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation in eyes with uveitis and Fuchs'heterochromic iridocyclitis. *German J Ophthalmol* 1992, *1* : 399-402.
[41] La Hey E, de Jong PT, Kijlstra A. Fuchs heterochromic cyclitis : review of the literature on the pathogenetic mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1994, *78* : 307-312.
[42] Leuchtenberger M, Fleckenstein M, Heger T *et al*. Epidemiology of secondary uveitis – An analysis of the database of the interdisciplinary Uveitis Center Heidelberg. 102. Jahrestagung der DOG. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. 23. bis 26.09.2004, Berlin.
[43] Smith RE, Nozik RA. Pars planitis. *In* : *Uveitis : a clinical approach to diagnosis and management.* 2nd edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989 : 166-169.
[44] Posner A, Schlossmann A. Syndrome of unilateral recurrent attacks of glaucoma with cyclitis symptomps. *Arch Ophthalmol* 1948, *39* : 517.
[45] La Hey E, de Vries J, Langerhorst CT *et al*. Treatment and prognosis of secondary glaucoma in Fuch's heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 327-340.
[46] Melamed S, Lahav M, Sandbank U *et al*. Fuchs' heterochromic iridocyclitis : An electron microscopic study of the iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978, *17* : 1193.
[47] McCartney ACE, Bull TB, Spalton DJ. Fuchs' heterochromic cyclitis : An electron microscopic study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986, *105* : 324.
[48] Murray PI *et al*. Immunohistochemical analysis of iris biopsy specimens from patients with Fuchs'heterochromic cyclitis. *Am J Ophthalmol* 1990, *109* : 394-399.
[49] La Hey E. *et al*. Immune deposists in iris biopsy specimens from patients with Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1992, *113* : 75-80.
[50] Bloch-Michel E *et al*. Local production of IgG and IgG subclasses in the aqueous humor of patients with heterochromic cyclitis, herpetic uveitis and toxoplasmic chorioretinitis. *Int Ophthalmology* 1998, *21* : 187-194.
[51] Murray PI *et al.* Analysis of aqueous humor immunoglobulin G in uveitis by enzyme-linked immunosorbent assay, isoelectric focusing, and immunoblotting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, *31* : 2129-2135.
[52] Murray PI *et al*. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, *31* : 917-20.
[53] Lightmann S. Uveitis : what do we know and how does it help ? *Clin Exp Ophthalmol* 2001, *29* : 48-51.
[54] Muhaya M *et al*. Characterization of T cells and cytokines in the aqueous humour (AH) in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis (FHC) and idiopathic anterior uveitis (IAU). *Clin Exp Immunol* 1998, *111* : 123-128.
[55] Muhaya M *et al*. Characterization of phenotype and cytokine profiles of T cell lines derived from vitreous humour in ocular inflammation in man. *Clin Exp Immunol* 1999, *116* : 410-414.
[56] Labalette P, Caillau D, Grutzmacher C *et al*. Highly Focused clonal composition of CD8 + CD28neg T cells in aqueous humor of Fuchs heterochromic cyclitis. *Exp Eye Res* 2002, *75* : 317-625.
[57] La Hey E *et al*. Does autoimmunity to S-antigen play a role in Fuchs' heterochromic cyclitis ? *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 436-439.
[58] La Hey E *et al*. High incidence of corneal epithelium antibodies in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br J Ophthalmol* 1988, *72* : 921-925.
[59] Van der Gaag R *et al*. Immunity to a corneal antigen in Fuchs' heterochromic cyclitis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, *30* : 443-448.
[60] Makley TA. Heterochromic cyclitis inidentical twins. *Am J Ophthalmol* 1956, *41* : 768-772.

[61] Vuorre I, Saari M, Tiilikainen A *et al*. Fuchs' heterochromic cyclitis associated with retinitis pigmentosa : A family study. *Can J Ophthalmol* 1979, *14* : 1-16.
[62] Itay Chowers *et al*. Retinitis pigmentosa associated with Fuchs'heterochromic uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 800-802.
[63] De Bruyere M, Dernouchamps J-P, Sokal G. HLA-antigens in Fuchs'heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 392-393.
[64] Saari M, Vuorre I, Tiilikainen A *et al*. Genetic background of Fuchs' heterochromic cyclitis. *Can J Ophthalmol* 1978, *13* : 240-246.
[65] Vadot E. La cyclite de Fuchs : aspects étiologiques et cliniques. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1981, *90* : 861-864.
[66] Rosenbaum JT, Tammaro J, Robertson JE. Uveitis precipiteted by nonpenetrating ocular trauma. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 392-395.
[67] Bistis J. La paralysie du sympathique dans l'étiologie de l'hétérochromie. *Arch Ophthalmol* 1928, *32* : 569.
[68] Ehinger B. Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and in the cynomogulus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1966, *5* : 42-52.
[69] Laties AM, Lerner AB. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. *Nature* 1975, *225* : 152-153.
[70] Saraux H, Laroche L, Le Hoang P. Secondary Fuchs' heterochromic cyclitis. a new approach to an old disease. *Ophthalmologica* 1985, *190* : 193-198.
[71] Schwab IR. The epidemiologic association of Fuchs' heterochromic iridocyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1991, *111* : 356-362.
[72] La Hey E, Rothova A, Baarsma GS *et al*. Fuchs' heterochromic iridocyclitis is not associated with ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1992, *110* : 806-811.
[73] Teyssot N, Cassoux N, Lehoang P *et al*. Fuchs heterochromic cyclitis and ocular toxocariasis. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 915-916.
[74] Barequet IS, Li Q, Wang Y *et al*. Herpes simplex virus DNA : identification from aqueous fluid in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *129* : 672-673.
[75] Mitchell SM, Phylactou L, Fox JD *et al*. The detection of herpesviral DNA in aqueous fluid samples from patients with Fuchs' heterochromoc cyclitis. *Ocul Inflamm* 1996, *4* : 33-38.
[76] Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis : rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 46-54.
[77] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM *et al*. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 313-318.
[78] Birnbaum AD, Tessler HH, Schultz KL *et al*. Epidemiologic relationship between fuchs heterochromic iridocyclitis and the United States rubella vaccination program. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 424-428.
[79] De Visser L, Braakenburg A, Rothova A. Rubella virus-associated uveitis : clinical manifestations and visual prognosis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 292-297.
[80] Chee SP, Bacsal K, Jap A *et al*. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 834-840.
[81] Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome : comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 883-889.
[82] De Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N *et al*. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 852-855.
[83] Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P *et al*. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology* 2002, *109* : 879-882.
[84] Van Boxtel LA, Van der Lelij A, Van der Meer J *et al*. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1358-1362.



CHAPITRE 36

Uvéites intermédiaires

Y. GUEX-CROSIER, J. D. VAUDAUX

Définition

La première description date de 1908, par Fuchs, qui avait nommé cette maladie « cyclite ». Ce terme a été repris en 1942 par Duke Elder. De nombreuses dénominations ont été utilisées par la suite, comme « cyclite périphérique », « cyclite chronique », « vitrite » ou « hyalite ».

En 1987, l'*International Uveitis Study Group* (IUSG) a proposé de classer les uvéites en quatre catégories : les uvéites antérieures, intermédiaires, postérieures ainsi que les panuvéites [1]. Le terme d'uvéite intermédiaire a été précisé par la suite par le groupe de travail du SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) : ce terme devait être utilisé pour le sous-groupe d'uvéites où le vitré est le site principal de l'inflammation. La présence d'un engainement vasculaire périphérique ou d'un œdème maculaire ne devrait pas changer la classification. Le terme de pars planite devrait être réservé au sous-groupe d'uvéite intermédiaire où il y a « banquise » inférieure (*snowbanking*) ou formation de condensations vitréennes en « œufs de fourmis » (*snowballs*) survenant en l'absence d'infection associée ou de maladie systémique (étiologie idiopathique) [2].

Épidémiologie

Selon les séries d'uvéites publiées, les uvéites intermédiaires sont responsables de 7 % à 41,7 % des uvéites de l'enfant [3-12] ou de 10 % à 22,9 % des uvéites tous âges confondus [12-24] (tableau 36-I). L'uvéite intermédiaire survient de préférence chez les enfants et les jeunes adultes entre cinq et trente ans [25]. Au-dessus de soixante-cinq ans, il s'agit d'une atteinte relativement rare ; seuls deux patients ont été observés avec une uvéite intermédiaire sur une cohorte de 21 644 patients suivis entre 1991 et 1999, alors que l'incidence d'une uvéite est de trois cent quarante pour 100 000 personnes par année [26]. Malheureusement, les chiffres rapportés dans la littérature reflètent le plus souvent la proportion de chaque type d'uvéite dans une consultation spécialisée en uvéites et non une incidence réelle : ces chiffres peuvent être biaisés en fonction du type de recrutement du centre. L'importance de l'inflammation est très variable. Une hyalite modérée est le plus souvent asymptomatique ; l'incidence de cette atteinte est donc probablement plus élevée dans la population générale que ce qui est classiquement rapporté.

Physiopathogénie

La pars planite est par définition une maladie considérée comme idiopathique, puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. En revanche, de nombreuses maladies inflammatoires ou infectieuses ont été associées aux uvéites intermédiaires. Une hyalite modérée est par exemple fréquemment observée lors de la sarcoïdose oculaire. La maladie de Lyme ou la maladie des griffes du chat sont des exemples classiques de cette association. Ces pathologies sont développées dans les chapitres spécifiques de ce livre.

Selon l'éditorial de Gary Holland dans l'*American Journal of Ophthalmology* en 2006 [27], la pars planite reste une énigme, comme cela avait été évoqué en 1996 par Aarberg [28]. Il ne faut cependant pas oublier que les uvéites intermédiaires, dont les pars planites, sont un groupe très hétérogène de maladies.

Une association avec l'haplotype HLA-DR2 a été retrouvée chez 50 % à 70 % des patients [29]. Une susceptibilité individuelle est également suspectée dans cette atteinte puisque les patients atteints d'uvéite intermédiaire peuvent présenter l'allèle HLA-DR15, l'un des allèles sous-types de HLA-DR2 (*odds ratio* 2,86-7,5) [30, 31]. Une association familiale a également été rapportée chez 15 % des patients. Une augmentation des molécules d'adhérence CD54 (ICAM-1) a été retrouvée dans le sérum de patients atteints d'uvéite intermédiaire, ce qui est un indice d'activation de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Une augmentation de la production de certaines interleukines, telles que l'IL-8, a été retrouvée dans l'humeur aqueuse [32, 33], tandis que, dans le vitré, il s'agit d'une augmentation principalement de l'IL-6 [34].

Il est également intéressant de noter qu'une association a été établie entre la fumée de cigarette et la survenue d'un œdème maculaire cystoïde, comme cela a pu être démontré lors d'une étude portant sur deux cent huit patients atteints d'uvéite intermédiaire dont 43 % présentaient un œdème maculaire cystoïde lors du diagnostic [24]. Cette étude démontre l'importance de certains cofacteurs, qui pourraient être déterminants pour la mauvaise évolution de certains cas.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques dépendent avant tout de l'importance de la hyalite (vitrite) et de la présence ou non d'altérations de la macula. La survenue d'une baisse d'acuité visuelle due à un

Tableau 36-I – Répartition anatomique des uvéites pédiatriques et de l'adulte selon les séries.

	Nombre de patients	Référence	Centre	Uvéite antérieure	Uvéite intermédiaire	Uvéite postérieure	Panuvéite
Uvéites pédiatriques	251	Kimura, 1954 [3]	San Francisco	31,5 %	7,5 %	49 %	2 %
	130	Tutgal-Tutcun, 1996 [5]	Boston	58,4 %	20 %	13,8 %	7,6 %
	267	Pivetti-Pezzi, 1996 [6]	Rome	33,3 %	25,1 %	26,6 %	15 %
	219	Kadayifcilar, 2003 [7]	Ankara	43,38 %	11,87 %	31,05 %	13,7 %
	123	De Boer, 2003 [8]	Utrecht	36 %	24 %	19 %	21 %
	148	Rosenberg, 2004 [9]	Miami	30,4 %	27,7 %	23,7 %	18,2 %
	269	Kump, 2005 [10]	Boston	56,88 %	20,82 %	6,32 %	15,99 %
	276	BenEzra, 2005 [11]	Jerusalem	13,4 %	41,7 %	14,1 %	30,8 %
	163	Hamade, 2009 [12]	Riyadh	42 %	20 %	12 %	31 %
Uvéites de l'adulte	600	Henderly, 1987 [13]	Californie du Sud	28 %	15 %	38 %	18 %
	865	Rothova, 1992 [14]	Amsterdam	55 %	9 %	17 %	20 %
	558	Tran, 1994 [15]	Lausanne	61 %	10 %	21 %	7 %
	1 122	Paivonsalo-Hietanen, 1994 [16]	Turku	92 %	1 %	6 %	1 %
	1 237	Rodriguez, 1996 [17]	Boston	51,6 %	13 %	19,4 %	16 %
	1 417	Pivetti-Pezzi, 1996 [18]	Rome	49 %	12 %	22 %	16 %
	1 273	Biswas, 1996 [19]	Madras	39 %	17 %	29 %	15 %
	655	Merkanti, 2001 [20]	Verone	58 %	3 %	26 %	13 %
	1 233	Singh, 2004 [21]	Chandigarh	49,2 %	16,1 %	20,2 %	14,7 %
	1 752	Yang, 2005 [22]	Guangzou	45,6 %	6,1 %	6,8 %	41,5 %
	1 916	Jakob, 2008 [23]	Heidelberg	45,4 %	22,9 %	13,5 %	6,2 %
	488	Hamade, 2009 [12]	Riyadh	60 %	6 %	24 %	11 %

œdème maculaire est fréquemment le symptôme d'appel qui amène le patient à consulter.

SYMPTÔMES

Les patients atteints d'uvéite intermédiaire se plaignent avant tout d'une diminution de l'acuité visuelle et de myodésopsies, qui sont plus ou moins marquées en fonction de l'importance de la hyalite. La maladie présente le plus souvent un début progressif et insidieux et peut, à ses débuts, passer tout à fait inaperçue. La diminution de l'acuité visuelle est variable, dépendant d'une part de la présence d'opacités vitréennes et, d'autre part, de la présence d'un œdème maculaire cystoïde. La photophobie et la douleur sont généralement absentes. L'atteinte est bilatérale par définition lors de pars planite mais peut être asymétrique.

SIGNES CLINIQUES

La vitrite (hyalite) est le signe cardinal de l'uvéite intermédiaire. Son importance est variable et est liée à la sévérité de la maladie. Dans les formes mineures, seule une discrète inflammation de la pars plana est présente, avec quelques cellules visibles lors de l'examen de la périphérie rétinienne inférieure au biomicroscope et à l'aide de la lentille de 90 dioptries. L'examen à l'ophtalmoscope indirect associé à une indentation sclérale à 4 mm du limbe en regard de la pars plana est l'examen de choix pour détecter la présence de cellules inflammatoires amassées sous la forme d'une « banquise » inférieure (fig. 36-1) ou par des amas classiquement décrits comme des « œufs de fourmis » ou des amas en « boules de neige » (*snowballs*) (fig. 36-2). Le segment antérieur est en général peu cellulaire avec un effet tyndall modéré. Cette discrète rupture de la barrière hémato-aqueuse a pu être démontrée par la mesure de l'inflammation au *laser flare meter* [35]. L'examen détaillé de la périphérie rétinienne est nécessaire pour mettre en évidence un engainement vasculaire symptomatique de vascularites (fig. 36-3).

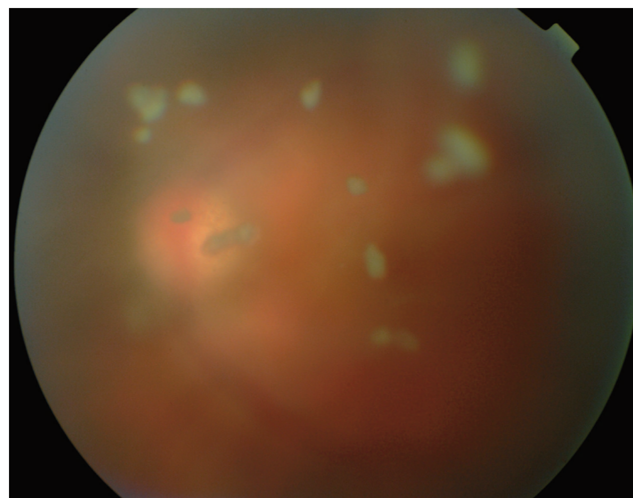
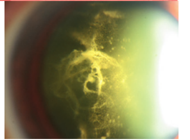


Fig. 36-1 ***Patient de onze ans atteint de pars planite.*** *Photographie panrétinienne (Panoret). Une hyalite intense masque l'examen du fond d'œil.*

Laboratoire et investigations

Comme la pars planite est par définition une maladie idiopathique et est un diagnostic d'exclusion, un bilan sommaire doit être effectué pour exclure des causes potentielles d'uvéite intermédiaire, telles que la maladie de Lyme, la maladie des griffes de chat, la syphilis, la toxocarose et la sarcoïdose. Une infection tuberculeuse doit également être écartée puisque de nombreux patients devront recevoir un traitement systémique de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs.



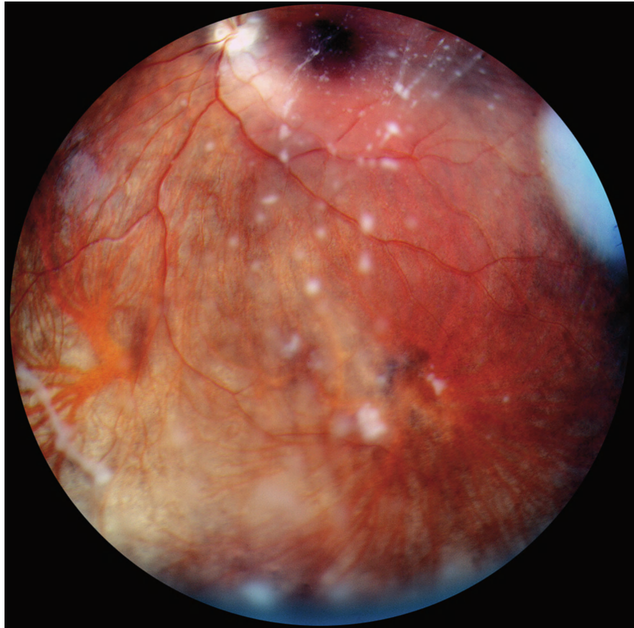


Fig. 36-2 ***Hyalite (vitrite) et amas cellulaires de type « œufs de fourmis » (snowballs) visibles lors de photographie au grand angle (Panoret) chez une patiente de dix-sept ans atteinte de pars planite.*** *Des amas cellulaires inflammatoires sont visibles en périphérie rétinienne, donnant un aspect de « banquise » inférieure.*

Un bilan sommaire est résumé dans le tableau 36-II. Un bilan complet doit exclure en particulier une sarcoïdose systémique. Des maladies rares, telles que la maladie de Whipple [36, 37], la maladie de Crohn [38], ou d'autres atteintes infectieuses telles que l'infection par *Borrelia hermsii* ont également été évoquées comme associations potentielles pouvant provoquer une uvéite intermédiaire [39]. Une relation a également pu être démontrée entre le virus HTLV-1 et la présence d'uvéite intermédiaire [40] (cf. chapitre 22).

Une IRM cérébrale est recommandée chez les sujets de plus de vingt-cinq ans présentant une atteinte compatible avec une sclérose

Tableau 36-II – Bilan à effectuer lors d'une uvéite intermédiaire.

Numération-formule sanguine Vitesse de sédimentation Protéine C-réactive	
Sérologies	*Borrelia burgdorferi* *Borrelia hermsii* *Bartonella henselae* *Bartonella quintana* *Bartonella* spp. *Toxoplasma gondii* VDRL, TPHA *Toxocara canis*
T-SPOT.TB ou *QuantiFERON-TB Gold*	
Examen des urines	
Radiographie du thorax de face et de profil	
Tomodensitométrie thoracique avec coupes fines (facultatif)	
IRM cérébrale en cas de suspicion de sclérose en plaques	

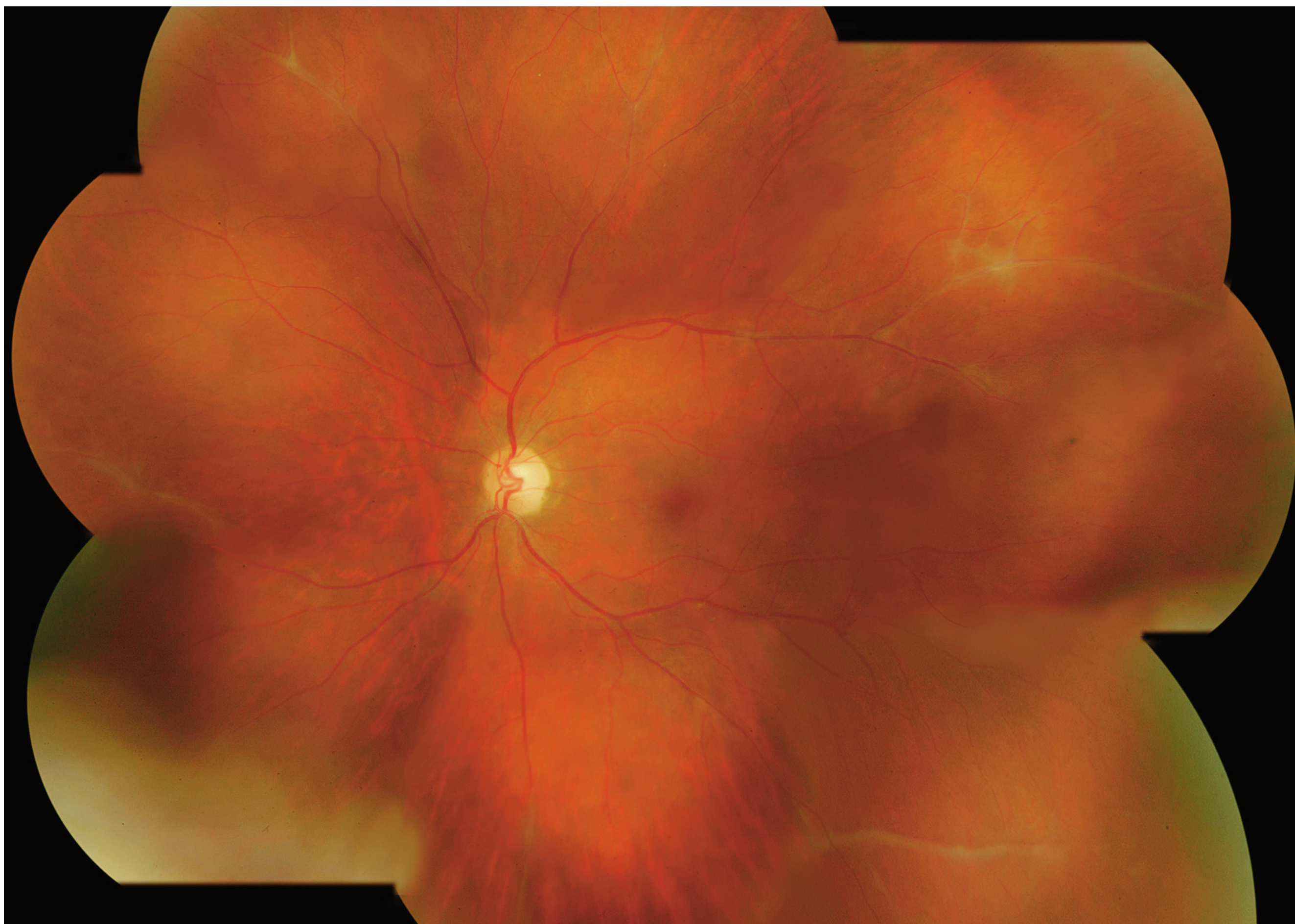


Fig. 36-3 ***Périphlébites périphériques chez une patiente de vingt-cinq ans présentant une vitrite associée à une uvéite intermédiaire.***

en plaques. Dans une petite série de vingt et un patients, des lésions démyélinisantes à l'IRM cérébrale été présentes chez plus de 40 % d'entre eux, particulièrement au-delà de l'âge de vingt-cinq ans [41]. Ces chiffres sont à considérer avec une certaine prudence puisqu'une partie de cette étude a été effectuée de façon rétrospective. Lors d'uvéite intermédiaire, le risque de développement d'une sclérose en plaques est estimé entre 8 % et 16 % [41] (cf. chapitre 31).

MESURE DU TYNDALL AU LASER

Le *laser flare meter*, ou mesure automatisée du tyndall, est un examen utile pour mesurer la rupture de la barrière hémato-oculaire en chambre antérieure. Bien que la rupture de la barrière hémato-aqueuse soit en général faible à modérée lors de l'uvéite intermédiaire (tyndall de 19,1 ± 2,9 photons/milliseconde)[35], une corrélation positive a été retrouvée entre le taux de complications observé et la valeur initiale du tyndall mesuré par *laser flare meter* [42].

TOMOGRAPHIE À COHÉRENCE OPTIQUE (OCT)

La détection précoce et non invasive de l'œdème maculaire est actuellement possible grâce à l'utilisation de l'OCT dont la résolution actuelle est passée de 10 µm à 5 µm. La limite de son utilisation est la présence d'une hyalite importante, provoquant des interférences dans la captation du signal. Il s'agit d'un examen de choix permettant le diagnostic d'un œdème maculaire cystoïde (fig. 36-4). La détection d'une membrane épirétinienne, complication fréquente des uvéites intermédiaires, est également possible.

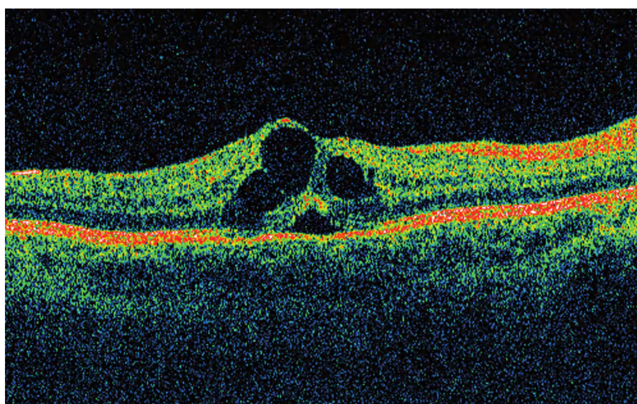


Fig. 36-4 ***Image de tomographie en cohérence optique (OCT) montrant une image en forme de logettes caractéristique d'un œdème maculaire floride chez une patiente de trente-deux ans.***

ANGIOGRAPHIE

L'angiographie fluorescéinique est un examen de choix puisqu'il permet en particulier de détecter et de quantifier l'importance de l'œdème maculaire cystoïde ou des vascularites rétiniennes lors de pars planite (fig. 36-5). L'angiographie au vert d'indocyanine rend possible l'exploration de la choroïde. Cet examen est particulièrement utile pour exclure une pathologie granulomateuse oculaire, telle que la sarcoïdose ou la tuberculose (fig. 36-6). Des lésions caractéristiques hyperfluorescentes focales aux temps tardifs de l'angiographie au vert d'indocyanine apparaissent également lors de la syphilis oculaire, grande imitatrice pouvant, dans certains cas, se présenter comme une uvéite intermédiaire avec vasculite modérée ou sévère [43].

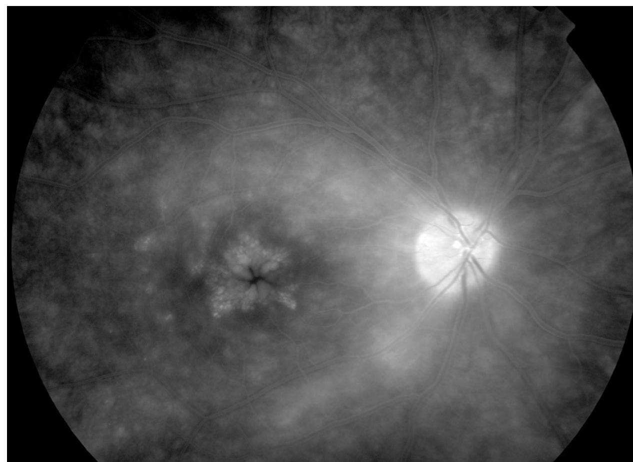


Fig. 36-5 ***Angiographie fluorescéinique effectuée chez une patiente de trente-deux ans présentant de multiples zones d'exsudation de fluorescéine au temps tardif de l'examen.*** *Noter la présence d'un œdème maculaire avec un aspect pétaloïde. Les investigations systémiques ont mis en évidence par tomodensitométrie des nodules pulmonaires compatibles avec une sarcoïdose.*

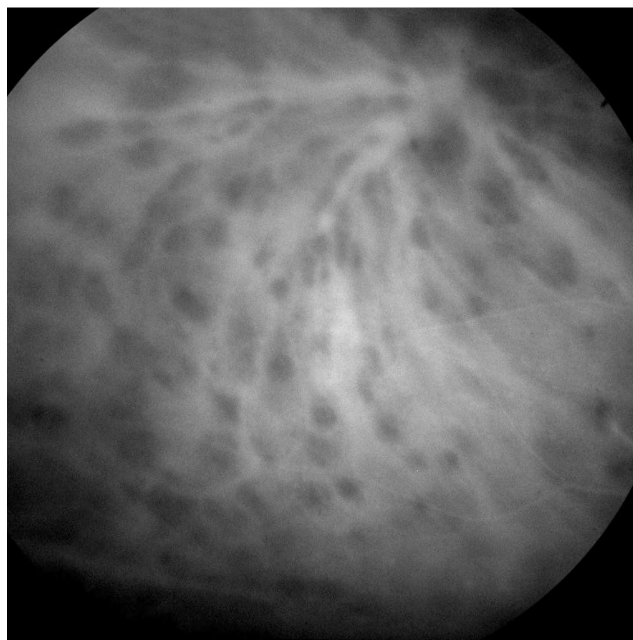


Fig. 36-6 ***Angiographie au vert d'indocyanine aux temps tardifs révélant des lésions hypofluorescentes chez un patient de trente-cinq ans atteint de sarcoïdose systémique.***

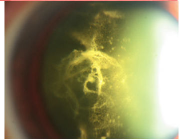
ULTRABIOMICROSCOPIE

L'ultrabiomicroscopie (UBM) permet d'explorer le corps ciliaire et la pars plana. Une atteinte inflammatoire peut être décelée sous forme d'une exsudation périphérique. Une exploration du vitré périphérique apparaît cependant mieux grâce à la sonde de 20 MHz [44].

Complications

ŒDÈME MACULAIRE CYSTOÏDE

L'œdème maculaire cystoïde est une complication classique de l'inflammation oculaire. De multiples causes entrent dans le dia-



gnostic différentiel de cette pathologie. La présence d'une inflammation oculaire libère des cytokines et des chimiokines responsables d'une rupture de la barrière hémato-oculaire interne ou externe. Le liquide s'accumule dans les couches plexiformes externes de la rétine pour donner une image faisant évoquer la présence de kystes intrarétiniens. L'utilisation de l'angiographie fluorescéinique ainsi que de l'OCT a permis de mieux comprendre l'évolution de cette atteinte. Dans les formes mineures, un œdème maculaire cystoïde infraclinique est présent et n'entraîne pas de diminution d'acuité visuelle.

MEMBRANE ÉPIRÉTINIENNE ET ATROPHIE DE LA MACULA

L'œdème maculaire chronique est la cause principale de diminution de l'acuité visuelle dans les pathologies inflammatoires au long cours. La diminution de l'acuité visuelle est principalement due à la perte des photorécepteurs. L'atrophie rétinienne peut aisément être détectée par OCT [45] ; cet examen de choix permet également d'exclure la présence d'une exsudation maculaire.

La présence d'une membrane épirétinienne est également fréquemment rencontrée lors de pars planite et apparaît dans 36,9 % des cas [46]. L'inflammation chronique du corps vitré est un facteur majeur dans le développement d'une membrane épirétinienne. Le rôle de la vitrectomie est difficile à définir puisque les études publiées ne sont pas des études randomisées, stratifiées en fonction des doses de corticostéroïdes administrées en postopératoire. Il est donc difficile d'attribuer le bénéfice uniquement au geste chirurgical, alors que d'importantes doses de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs sont administrées. Lors de chirurgie intra-oculaire, il est unanimement accepté qu'un œil doit être calme durant une période minimale de trois mois avant d'envisager une intervention.

DÉCOLLEMENT RHEGMATOGÈNE DE RÉTINE ET DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN PÉRIPHÉRIQUE

Selon une étude portant sur mille trois cent quatre-vingt-sept patients, un décollement rhegmatogène de la rétine est observé chez 3,1 % des patients atteints d'uvéite, toutes uvéites confondues ; un décollement rhegmatogène survient dans 6,6 % des cas de panuvéite, 3,8 % des uvéites postérieures, 2,8 % des uvéites intermédiaires et 1,1 % des uvéites antérieures [47]. L'étude de Smith *et al.* rapporte un décollement de rétine dans 6 % des cas [48]. En l'absence de traitement, une inflammation chronique du corps vitré conduit dans certains cas à un décollement séreux rétinien périphérique ou à la formation d'un rétinoschisis périphérique [49]. La rétine apparaît atrophique en périphérie. Ces lésions sont localisées principalement à 6 h mais peuvent être également localisées dans le reste de la périphérie inférieure (fig. 36-7). La fréquence de survenue d'un décollement séreux rétinien périphérique a été estimée à 1 % des patients atteints d'uvéite [47].

PSEUDOTUMEUR INFLAMMATOIRE

La pseudotumeur inflammatoire est une tumeur bénigne d'origine fibrogliale, hautement vascularisée, apparaissant comme une lésion blanchâtre ou jaune à la périphérie rétinienne [50], qui survient, rarement, lors d'une uvéite chronique non traitée (fig. 36-8). Elle s'observe tout particulièrement lors d'uvéite intermédiaire. La présence d'une masse rétinienne périphérique doit faire évoquer le diagnostic différentiel des tumeurs oculaires. Lorsque l'inflammation oculaire est maîtrisée, un traitement spécifique de la lésion est nécessaire, tel que la diathermie intrasclérale ou la mise en place d'une plaque radioactive de ruthénium (fig. 36-9).

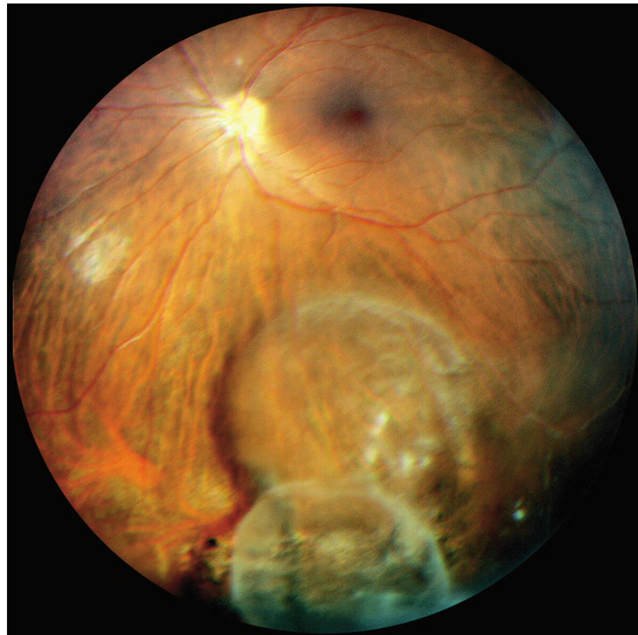


Fig. 36-7 ***Rétinoschisis périphérique lors d'une uvéite intermédiaire chronique chez un enfant de quinze ans.***

CATARACTE

La cataracte est une complication fréquente lors d'uvéite. Elle est présente chez 20 % à 47 % des patients atteints d'uvéite intermédiaire [12, 46, 51, 52]. Cette complication est moins fréquemment observée que lors de l'arthrite juvénile idiopathique [53]. L'importante variation de fréquence de cette complication dépend certainement du type de traitement introduit : un traitement au long cours avec des corticostéroïdes topiques ou l'absence d'utilisation d'immunosuppresseurs nécessite l'utilisation plus importante de corticostéroïdes ; les injections intravitréennes de corticostéroïdes sont également probablement impliquées dans la survenue de la cataracte. Une progression de la cataracte a été observée chez 20 % des patients. La vitrectomie associée à une injection intraoculaire de corticostéroïdes semble à l'origine d'un nombre plus important de cataracte, puisqu'elle est observée chez 85 % des patients [54].

HÉMORRAGIE VITRÉENNE

Les uvéites intermédiaires sont associées à des hémorragies vitréennes ; cette complication a été observée chez seize patients sur cent vingt et un atteints de pars planite (14 % des patients) [55] et se rencontre plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes ($p = 0{,}040$; t test). Chez les quarante enfants suivis, l'hémorragie vitréenne a été observée chez 28 % des patients. Cependant, une vitrectomie n'a été nécessaire que chez deux des seize patients.

Traitement

Lors d'une uvéite intermédiaire survenant à la suite d'une infection, un traitement spécifique de la bactérie ou du virus en cause est nécessaire. Ces traitements sont développés dans les chapitres

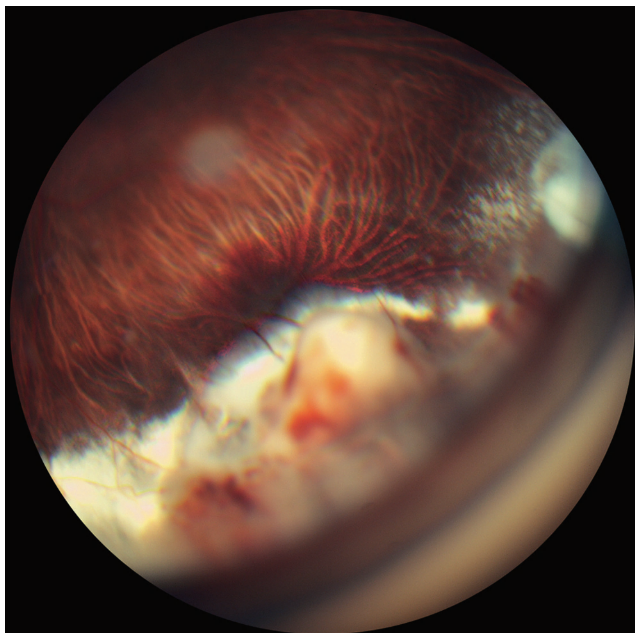


Fig. 36-8 ***Pseudotumeur inflammatoire chez un patient de vingt-cinq ans atteint d'uvéite intermédiaire.***

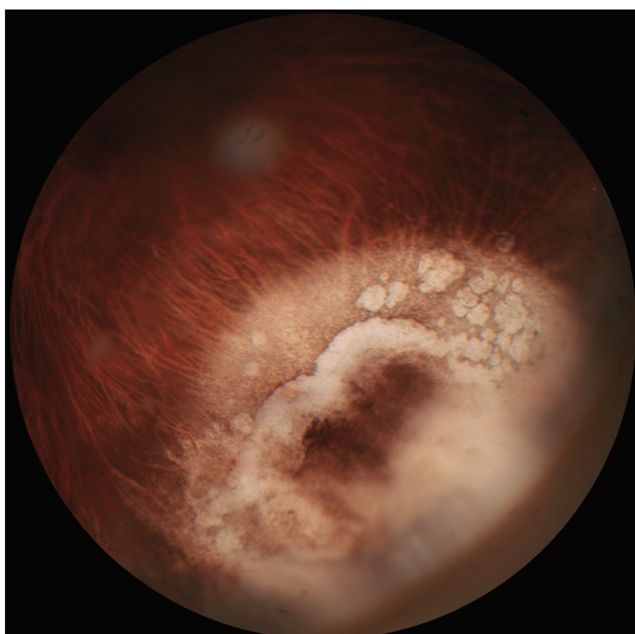


Fig. 36-9 ***Après le traitement par diathermie intra-scérale atrophie de la pseudotumeur inflammatoire.***

spécifiques de ce livre (maladie de Lyme, bartonellose, borréliose, syphilis, tuberculose, etc.). Le traitement de l'inflammation ou des formes idiopathiques est dicté par les répercussions fonctionnelles de l'atteinte inflammatoire sur la rétine, principalement l'œdème maculaire cystoïde. La hyalite pure, survenant sans atteinte rétinienne, ou en l'absence de gêne fonctionnelle, ne nécessite quant à elle qu'une surveillance clinique à intervalles réguliers. Une abstention thérapeutique permet d'éviter les effets secondaires de la thérapie. S'il s'agit d'une atteinte unilatérale, les traitements topiques seront privilégiés ; si l'atteinte est bilatérale, un traitement systémique est souvent indiqué.

INJECTIONS SOUS-TÉNONIENNES POSTÉRIEURES DE CORTICOSTÉROÏDES DÉPÔTS

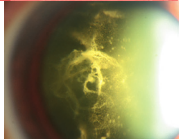
La complication classique de l'uvéite intermédiaire est l'œdème maculaire cystoïde. Un traitement adapté est nécessaire afin d'éviter la survenue d'une atrophie maculaire ou d'une fibrose prérétinienne. L'administration de corticostéroïdes topiques n'a que peu d'effet sur l'inflammation du segment postérieur et sur l'œdème maculaire [56]. Ils sont cependant utilisés durant une courte période, lorsque des injections de corticostéroïdes dépôts sont projetées, afin de déceler les patients susceptibles de développer un glaucome cortisonique (*steroid responders*). L'utilisation d'acétazolamide en monothérapie s'est avérée insuffisante pour traiter un œdème maculaire cystoïde [57]. Lors d'atteinte unilatérale, un schéma classique de traitement comprend : un traitement d'épreuve de trois semaines associant de la dexaméthasone topique trois fois par jour, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que le diclofénac et de l'acétazolamide. Ce traitement d'épreuve permet de dépister les patients présentant une augmentation de la tension oculaire après administration de corticostéroïdes. La deuxième étape comprend le recours à des injections sous-ténoniennes postérieures de corticoïdes dépôts, typiquement par triamcinolone acétonide (fig. 36-10) [58]. Cette injection se fait selon la technique décrite par Nozik [59]. Bien qu'une amélioration de l'acuité visuelle soit déjà observée après une seule injection de corticostéroïdes [60], une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution de l'inflammation intraoculaire sont observées après en moyenne trois injections sous-ténoniennes postérieures de triamcinolone acétonide [58]. Cette technique apparaît relativement sûre mais est associée à des complications, telles qu'une augmentation de la tension oculaire (36 % des patients avec une augmentation de la tension oculaire de plus de 8 mm Hg) ou la survenue d'un ptosis secondaire à une atteinte du muscle de Horner [61], voire un risque de perforation oculaire. Une chirurgie filtrante a été nécessaire chez 10 % des patients pour contrôler la pression intraoculaire lors d'injections sous-ténoniennes postérieures pour uvéite intermédiaire [60].

INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE CORTICOSTÉROÏDES

Après injection intravitréenne de triamcinolone lors d'uvéite, la diminution de l'œdème maculaire et l'amélioration de l'acuité visuelle sont un phénomène transitoire [62]. Les limitations de telles injections sont avant tout le risque d'endophtalmie, estimé à 0,3 % des injections, ainsi que le risque d'hypertension oculaire.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

L'administration systémique de corticostéroïdes a montré un effet plus rapide sur la diminution de l'œdème maculaire cystoïde que lors du recours aux injections sous-ténoniennes postérieures. À six semaines, les deux groupes présentent cependant une diminution significative de l'œdème maculaire [63]. Lors d'atteinte bilatérale, le recours à un traitement systémique est souvent justifié [64]. La cohorte de trente-deux patients suivie par Rothova *et al.* nous montre que 63 % des patients (vingt patients) ont bénéficié d'injections péri-oculaires de corticostéroïdes [65] mais que huit patients (25 %) ont nécessité un traitement par voie générale de corticostéroïdes en raison d'une augmentation de la pression intraoculaire ou d'une réponse insuffisante au traitement [66]. Une corticothérapie au long cours chez l'enfant nécessite un contrôle de la courbe de croissance et l'introduction d'une substitution en



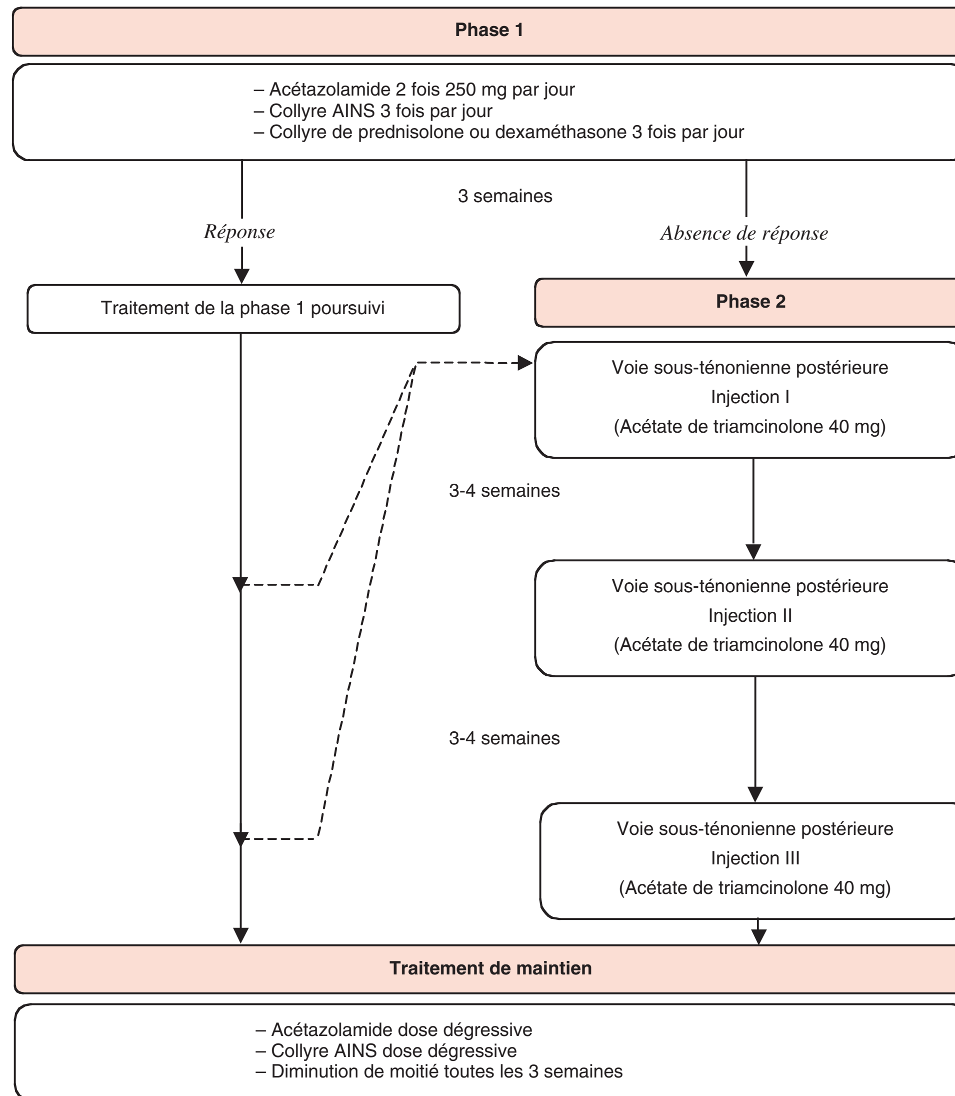


Fig. 36-10 ***Traitement de l'œdème maculaire inflammatoire.***

calcium afin d'éviter la survenue d'une ostéoporose à l'âge adulte. Une mesure du T-score et du Z-score par ostéodensitométrie osseuse est nécessaire si les traitements sont prolongés sur plus de six mois.

Un immunosuppresseur est souvent associé aux corticostéroïdes en cas d'échec de traitement ou lors de traitement prolongé [67], comme cela a été rapporté dans de nombreuses séries rétrospectives sur des cohortes d'uvéites intermédiaires [8, 41, 67-69] ; ces médicaments sont avant tout utilisés pour éviter l'utilisation prolongée de corticostéroïdes par voie systémique ou associés aux stéroïdes en l'absence de réponse au traitement ou en cas de réponse clinique insuffisante à la corticothérapie seule [64].

Les anticorps monoclonaux ont également été utilisés pour traiter les formes rebelles d'œdème maculaire cystoïde. Le daclizumab (anti-IL-2R) est le premier anticorps monoclonal utilisé pour traiter une inflammation oculaire sévère : trois patients sur quinze présentaient une atteinte secondaire à une uvéite intermédiaire [70]. L'utilisation d'anti-TNFα a fait l'objet de quelques cas rapportés dans la littérature et l'indication était un échec aux thérapies conventionnelles [71] : six patients sur une série de dix patients présentaient un œdème maculaire secondaire à une uvéite intermédiaire et ont été traités par perfusion d'infliximab [71].

PLACE DE LA VITRECTOMIE

L'utilisation de la vitrectomie combinée à l'injection intraoculaire de 4 mg de triamcinolone a été proposée lors d'absence de réponse thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs et à l'acétazolamide. Une amélioration initiale de l'acuité visuelle a certes été observée chez 58 % des patients durant les six premières semaines postopératoires. À douze mois toutefois, si 44 % des patients présentaient toujours une amélioration, 12 % présentaient une dégradation de leur acuité visuelle [54] et une progression de la cataracte était observée chez 85 % des patients [54]. Une augmentation de la pression intraoculaire est observée chez 27 % des patients deux semaines après l'intervention et reste élevée chez 11 % des patients.

NOUVELLES THÉRAPIES

L'uvéite intermédiaire est une pathologie oculaire pure, le plus souvent idiopathique, ce qui la prédispose à être traitée de façon locale. Cependant, les injections intraoculaires de corticostéroïdes sont associées à de nombreux effets secondaires (cataracte et hypertension oculaire principalement). Il apparaît donc probable

que des injections intraoculaires d'anticorps monoclonaux puissent un jour représenter un traitement de choix de cette pathologie. Ces traitements n'ont jusqu'à ce jour été utilisés que pour des cas isolés d'uvéite [72].

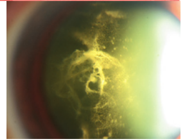
Pronostic

Peu d'études ont analysé l'évolution à long terme des uvéites intermédiaires. Même si une rémission est observée chez 47 % des patients à cinq ans et 34 % à dix ans [65, 66], cette maladie est associée à un taux non négligeable de complications, dont l'œdème maculaire, observé chez 44 % des patients [66], qui est probablement un facteur de mauvais pronostic — Markomikelakis a effectivement montré sur une série de soixante patients (quatre-vingt-un yeux) atteints d'œdème maculaire cystoïde (dont les deux tiers présentaient une atteinte secondaire à une uvéite intermédiaire) que 47 % des yeux (trente-huit yeux) présentaient une résolution complète de l'œdème après traitement, tandis que 50,5 % des yeux atteints présentaient un caractère chronique avec un œdème persistant et 2,5 % avaient un œdème maculaire récidivant malgré les différents traitements appliqués [73]. La présence d'une membrane épirétinienne est liée à un pronostic moins bon. Selon l'étude de Malinowski *et al.*, portant sur cent huit yeux de cinquante-quatre patients, avec un suivi moyen de plus de sept ans, les acuités visuelles moyennes initiale et finale étaient d'environ 0,4 (respectivement 20/46 et 20/44) [74]. La cataracte apparaît en tête des complications mentionnées, ce qui confirme les observations de Smith *et al.* en 1976 signalant une cataracte chez 42 % des patients (soixante-seize sur cent quatre-vingt-deux yeux) et une dégénérescence maculaire chez 28 % des patients soit (cinquante et un sur cent quatre-vingt-deux yeux) [48]. Une cécité légale est observée initialement pour neuf yeux sur cinquante-trois (17 %) et pour dix yeux sur vingt-neuf à dix ans [65].

L'évolution à long terme dépend avant tout de la prise en charge de la maladie et de l'utilisation à bon escient des traitements corticostéroïdes et immunosuppresseurs en confrontant bénéfices et effets secondaires de tels traitements, qui se manifestent parfois des années plus tard [69].

Bibliographie

[1] Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 234-235.
[2] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 509-516.
[3] Kimura SJ, Hogan MJ, TthygasonP. Uveitis in children. *AMA Am J Dis Child* 1954, *87* : 40-48.
[4] Das D, Biswas J, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Indian J Ophthalmol* 1995, *43* : 117-121.
[5] Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ *et al*. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996, *103* : 375-383.
[6] Pivetti-Pezzi P. Uveitis in children. *Eur J Ophthalmol* 1996, *6* : 293-298.
[7] Kadayifcilar S, Eldem B, Tumer B. Uveitis in childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003, *40* : 335-340.
[8] De Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 879-884.
[9] Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 2299-2306.
[10] Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN *et al*. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1287-1292.
[11] BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 444-448.
[12] Hamade IH, Al Shamsi HN, Al Dhibi H *et al*. Uveitis survey in children. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 569-7.
[13] Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 131-136.
[14] Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C *et al*. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 137-141.
[15] Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y *et al*. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol* 1994, *18* : 293-298.
[16] Paivonsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuominen J *et al*. Uveitis survey at the University Eye Clinic in Turku. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994, *72* : 505-512.
[17] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al*. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
[18] Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M *et al*. Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases. *Ophthalmologica* 1996, *210* : 234-238.
[19] Biswas J, Narain S, Das D *et al*. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol* 1996, *20* : 223-228.
[20] Mercanti A, Parolini B, Bonora A *et al*. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2001, *79* : 64-68.
[21] Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol* 2004, *52* : 121-125.
[22] Yang P, Zhang Z, Zhou H *et al*. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res* 2005, *30* : 943-948.
[23] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F *et al*. Uveitis Subtypes in a German Interdisciplinary Uveitis Center – Analysis of 1916 Patients. *J Rheumatol* 2008, *36* : 127-136.
[24] Thorne JE, Daniel E, Jabs DA *et al*. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 841-846.
[25] Bonfioli AA, Damico FM, Curi AL *et al*. Intermediate uveitis. *Semin Ophthalmol* 2005, *20* : 147-154.
[26] Reeves SW, Sloan FA, Lee PP *et al*. Uveitis in the elderly: epidemiological data from the National Long-term Care Survey Medicare Cohort. *Ophthalmology* 2006, *113* : 307.
[27] Holland GN. The enigma of pars planitis, revisited. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 729-730.
[28] Aaberg TM. The enigma of pars planitis. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 828-830.
[29] Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE *et al*. The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis. *Ophthalmology* 1993, *100* : 1199-1205.
[30] Raja SC, Jabs DA, Dunn JP *et al*. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. *Ophthalmology* 1999, *106* : 594-599.
[31] Oruc S, Duffy BF, Mohanakumar T *et al*. The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 657-659.
[32] Klok AM, Luyendijk L, Zaal MJ *et al*. Elevated serum IL-8 levels are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 871-874.
[33] Klok AM, Luyendijk L, Zaal MJ *et al*. Soluble ICAM-1 serum levels in patients with intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 1999, *83* : 847-851.
[34] Perez VL, Papaliodis GN, Chu D *et al*. Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 193-201.
[35] Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis. *Ophthalmology* 1994, *101* : 728-735.
[36] Chan RY, Yannuzzi LA, Foster CS. Ocular Whipple's disease: earlier definitive diagnosis. *Ophthalmology* 2001, *108* : 2225-2231.



[37] Mennel S, Schubert S, Muller C. [Refractory intermediate uveitis in the presence of unexplained joint disease. Diagnosis: Tropheryma whipplei (Morbus Whipple).] *Ophthalmologe* 2008, *105* : 176-179.

[38] Rosenbaum JT, Kurz D. An old crone finds a new home: Crohn's disease and pars planitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2002, *10* : 157-160.

[39] Lim LL, Rosenbaum JT. Borrelia hermsii causing relapsing fever and uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 348-349.

[40] Merle H, Cabre P, Olindo S *et al*. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in Martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 190-195.

[41] Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM *et al*. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001, *9* : 93-102.

[42] Davis JL, Dacanay LM, Holland GN *et al*. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 763-771.

[43] Mora P, Borruat F-X, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. *Retina* 2005, *25* : 171-181.

[44] Doro D, Manfre A, Deligianni V *et al*. Combined 50- and 20-MHz frequency ultrasound imaging in intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 953-955.

[45] Forooghian F, Yeh S, Faia LJ *et al*. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. *Arch Ophthalmol* 2009, *127* : 179-186.

[46] Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC *et al*. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 812-817.

[47] Kerkhoff FT, Lamberts QJ, Van den Biesen PR *et al*. Rhegmatogenous retinal detachment and uveitis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 427-431.

[48] Smith RE, Godfrey WA, Kimura SJ. Complications of chronic cyclitis. *Am J Ophthalmol* 1976, *82* : 277-282.

[49] Pollack AL, McDonald HR, Johnson RN *et al*. Peripheral retinoschisis and exudative retinal detachment in pars planitis. *Retina* 2002, *22* : 719-724.

[50] Heimann H, Bornfeld N, Vij O *et al*. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 1162-1169.

[51] Ortega-Larrocea G, Arellanes-Garcia L. Pars planitis: epidemiology and clinical outcome in a large community hospital in Mexico City. *Int Ophthalmol* 1995, *19* : 117-120.

[52] Van Kooij B, Van Dijk MC, de Boer J *et al*. Is granuloma annulare related to intermediate uveitis with retinal vasculitis? *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 763-766.

[53] Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990, *34* : 253-267.

[54] Gutfleisch M, Spital G, Mingels A *et al*. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 345-348.

[55] Lauer AK, Smith JR, Robertson JE *et al*. Vitreous hemorrhage is a common complication of pediatric pars planitis. *Ophthalmology* 2002, *109* : 95-98.

[56] Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol* 1999, *97* : 297-309.

[57] Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T *et al*. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005, *25* : 182-188.

[58] Guex-Crosier Y, Othenin-Girard P, Herbort CP. [Differential treatment of postoperative and uveitis-induced inflammatory cystoid macular edema]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992, *200* : 367-373.

[59] Smith RE, Nozik RA. *Uveitis. A clinical approach to diagnosis and management*. Second ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1989 : 66-67.

[60] Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995, *120* : 55-64.

[61] Lafranco DM, Tran VT, Guex-Crosier Y *et al*. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation: indications, efficacy and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999, *237* : 289-295.

[62] Androudi S, Letko E, Meniconi M *et al*. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 205-212.

[63] Venkatesh P, Abhas Z, Garg S *et al*. Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, *245* : 59-67.

[64] Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005, *16* : 281-288.

[65] Vidovic VN, Kraut A, Hawlina M *et al*. Intermediate uveitis: long-term course and visual outcome. *Br J Ophthalmol* 2008.

[66] De Boer J, Berendschot TT, Van der DP *et al*. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 616-621.

[67] Arellanes-Garcia L, Navarro-Lopez L, Recillas-Gispert C. Pars planitis in the Mexican Mestizo population: ocular findings, treatment, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 53-60.

[68] Foster CS. Medical treatment of intermediate uveitis. *Dev Ophthalmol* 1992, *23* : 156-157.

[69] Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E *et al*. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: a critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 802-812.

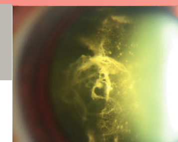
[70] Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS *et al*. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005, *112* : 764-770.

[71] Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E *et al*. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 648-650.

[72] Rodrigues EB, Farah ME, Maia M *et al*. Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009, *28* : 117-144.

[73] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E *et al*. Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 71-79.

[74] Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 1993, *100* : 818-824.



Chapitre 37

Choriorétinopathie de type *birdshot*

D. Monnet

La choriorétinopathie de type *birdshot* est une uvéite postérieure chronique, bilatérale, rare mais avec une présentation clinique caractéristique et une forte association génétique. Elle est individualisée des autres causes d'uvéite depuis 1980 [1]. Le nom de la maladie provient de l'aspect des taches au fond d'œil, qui évoque une cible (un oiseau) touchée par une volée de grenaille de plomb (*birdshot*) (fig. 37-1). La maladie de type *birdshot* représenterait de 0,6 % à 1,5 % des patients examinés dans un centre de référence pour uvéites, correspondant à 6 % à 7,9 % de l'ensemble des causes d'uvéite postérieure [2]. Un groupe d'experts internationaux

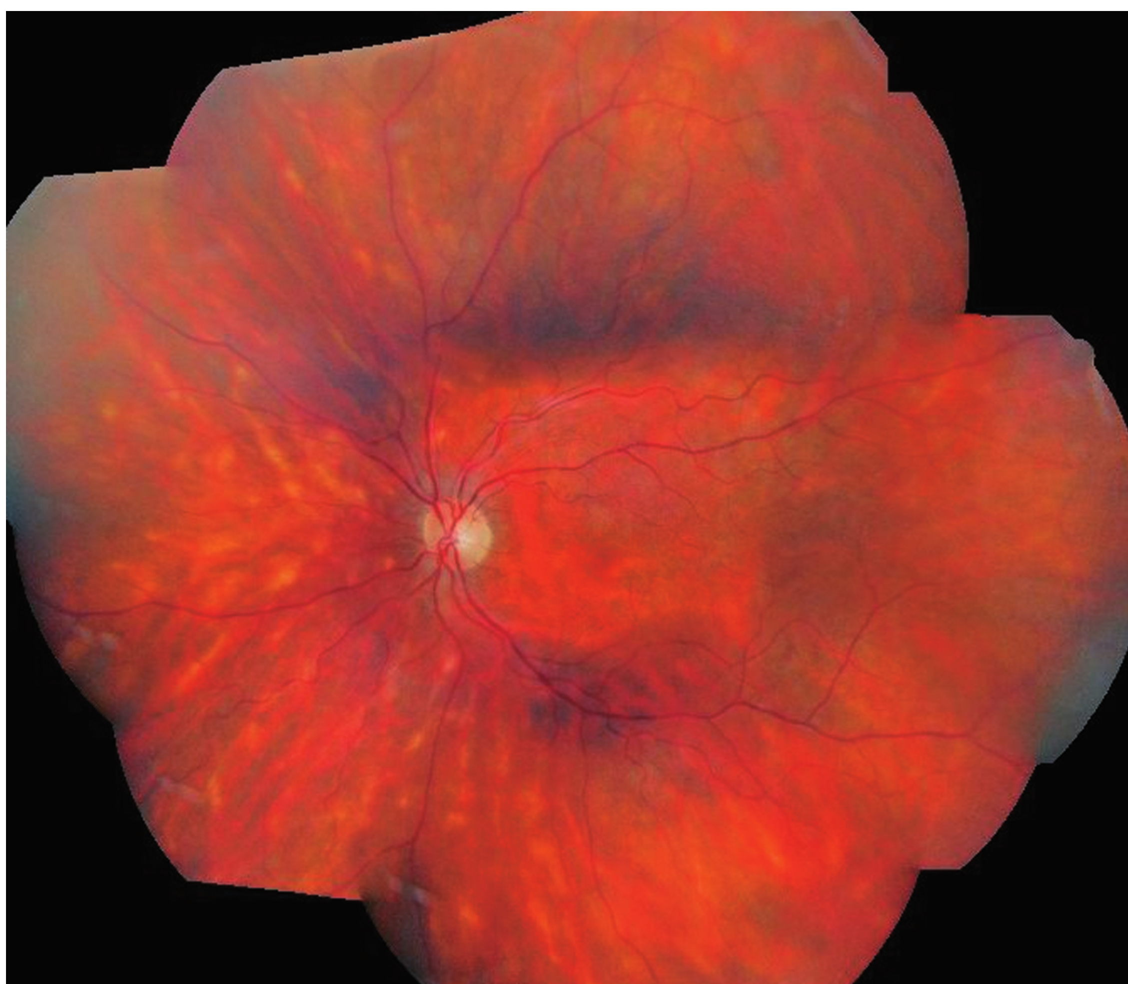


Fig. 37-1 ***Taches caractéristiques de la choriorétinopathie de type*** **birdshot.**

a récemment publié la définition des critères diagnostiques de la maladie (tableau 37-I) [3]. La physiopathologie de la choriorétinopathie de type *birdshot* reste obscure. Des causes immunogénétiques sont largement suspectées, notamment de par son lien avec l'allèle HLA-A29, qui représente la plus forte association entre une maladie et un antigène HLA de classe I [4]. L'allèle HLA-A29 est cependant un allèle fréquent, avec 5 % à 7 % de porteurs parmi les populations caucasiennes, ce qui implique l'existence d'autre(s) facteur(s) pour développer la maladie. À ce jour, le mécanisme conduisant les porteurs de l'allèle HLA-A29 à développer une choriorétinopathie de type *birdshot* reste au stade des hypothèses.

La choriorétinopathie de type *birdshot* est considérée comme une maladie oculaire isolée sans manifestation extraophtalmique reconnue. Bien que les patients partagent des caractéristiques cliniques bien définies, une hétérogénéité en termes de sévérité et de pronostic est notable. En dehors de l'évaluation ophtalmologique standard, des progrès ont été réalisés dans l'analyse des corrélations entre la fonction visuelle et les examens d'imagerie rétinienne ou d'électrophysiologie.

La prise en charge thérapeutique dans cette maladie rare demeure largement empirique et reste débattue. L'étendue des traitements va de l'abstention thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs au long cours.

Tableau 37-I – Critères diagnostiques de la choriorétinopathie de type *birdshot* (d'après Levinson *et al.*, 2006 [3]).

Caractéristiques indispensables	Atteinte bilatérale
	Présence dans un œil d'au moins trois lésions « de type *birdshot* » localisées en inférieur ou en nasal de la papille *
	Faible degré d'inflammation de chambre antérieure (≤ 1+ cellule) †
	Faible degré d'inflammation vitréenne (≤ 2+ de haze vitréen) ‡
Éléments en faveur	Antigène HLA-A29 positif
	Vascularites rétiniennes
	Œdème maculaire cystoïde
Critères d'exclusion	Présence de précipités rétrodescemétiques
	Synéchies iridocristalliniennes
	Présence d'une autre cause d'uvéite, infectieuse, néoplasique ou toute autre cause de lésions choroïdiennes multifocales §

* Lésions choroïdiennes irrégulières, allongées, à bords peu nets, de grand axe radial par rapport à la papille.
† Défini selon le SUN (*Standardization of Uveitis Nomanclature*).
‡ Défini selon Nussenblatt *et al.* [76].
§ Les diagnostics suivants doivent avoir été recherchés par l'interrogatoire, à l'examen ou par tests biologiques : sarcoïdose, lymphome intraoculaire, épithéliopathie en plaques (APMPPE), choroïdites multifocales et panuvéites, choroïdite ponctuée interne (PIC), syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS), pars planite, sclérite postérieure, ophtalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi Harada (stade chronique), syphilis et tuberculose.

Historique

La maladie a probablement été identifiée au préalable sous d'autres termes, comme la choriorétinopathie en « grains de riz » par Amalric [5], la *vitiliginous chorioretinitis* par Gass [6] et la choroïdopathie en taches saumon (*salmon patch*) par Aaberg [7]. Pour certains, la première description de la maladie remonterait à celle de Franceschetti et Babel (1949), qui décrivent une choriorétinite en « taches de bougie » [8], posant toutefois la question du diagnostic différentiel avec l'uvéite postérieure de la sarcoïdose dont la présentation peut être identique. La maladie et sa dénomination ont été finalement reconnues comme entité distincte dans les années quatre-vingt, aidées par la découverte de la forte association à l'antigène HLA-A29 [4].

Épidémiologie

À l'exception de cas cliniques isolés, la choriorétinopathie de type *birdshot* touche exclusivement des patients d'origine caucasienne. Il n'existe pas de publication rapportant la prévalence de la maladie parmi des populations caucasiennes, notamment en France. Toutefois, connaissant la prévalence des uvéites (cf. chapitre 6 « Épidémiologie ») et la proportion de maladie de type *birdshot* attendue parmi les causes d'uvéite [2, 9], l'estimation du nombre de patients atteints en France serait d'environ huit cents [450-1 125], soit une prévalence estimée à 1,22 patient [0,69-1,73] pour 100 000 habitants. Ces données épidémiologiques permettent de classer la maladie de type *birdshot* dans les maladies rares ou orphelines.

La choriorétinopathie se déclare en moyenne après la cinquantaine (moyenne : cinquante-trois ans), plus généralement entre trente-cinq et soixante-dix ans (extrêmes : quinze ans et soixante-dix-neuf ans). D'après la méta-analyse de Shah *et al.*, une légère prédominance féminine est observée (54,1 % ; tableau 37-II) [2].

Plus de 95 % des patients atteints de maladie de type *birdshot* rapportés dans la littérature sont porteurs de l'antigène HLA-A29 [2], conférant un risque relatif de développer la maladie estimé en moyenne à 109 (RR de 50 à 224, selon les études) [4, 10-12]. Le typage HLA-A29 positif a une sensibilité et une spécificité diagnostique estimées à plus de 90 % [13], ce qui en fait pour certains investigateurs un élément nécessaire à la pose du diagnostic. Toutefois, avec une fréquence de l'antigène HLA-A29 dans la population caucasienne de 5 % à 7 % (de 4,03 % à 6,3 % en France selon les estimations[1]), le développement de la maladie de type *birdshot* reste extrêmement rare chez les porteurs de l'antigène HLA-A29 (tableau 37-III). À partir de registres de donneurs de moelle osseuse, l'haplotype HLA-A29-B44 apparaît comme le plus représenté en France, avec une moyenne de 5,3 % (extrêmes : 0,5 % à 7,8 %) et, toutefois, de fortes disparités régionales, avec une fréquence maximale dans les Landes (7,8 %) [14]. Ces disparités sont la conséquence des mouvements de population [15].

L'existence de cas familiaux reste exceptionnelle dans la choriorétinopathie de type *birdshot*. Celle-ci a été récemment rapportée chez dix patients de cinq familles, représentant 4,4 % des cas de choriorétinopathie de type *birdshot* dans un centre tertiaire de prise en charge pour uvéite [16]. Il n'y a aucun cas de choriorétinopathie de type *birdshot* connu avec transmission verticale, c'est-à-dire de parents et d'enfants atteints par la maladie. Toutefois, la maladie est de description encore récente et atteint des patients après la cinquantaine, rendant plus difficile les observations intergénérationnelles. Le cas de jumeaux monozygotes présentant une choriorétinopathie de type *birdshot* avec plus d'une décennie de décalage a été observé [17].

L'ensemble de ces données suggère l'existence, à côté de l'antigène HLA-A29, d'un deuxième facteur d'ordre génétique et/ou environnemental [18], ce qui a servi de modèle à la réflexion sur la physiopathologie de la choriorétinopathie de type *birdshot*.

1. www.allelefrequencies.net

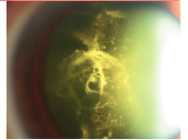


Tableau 37-II – Données démographiques à travers principales études ou revue de la littérature.

Références	Nature de l'étude	Nombre de patients	% Femme	% HLA-A29	Âge au moment du diagnostic (ans)	Suivi médian (mois)	Paramètre(s) étudié(s)
Shah, 2005 [2]	Revue	239	54,1	95,7	53 ± 9,4 (15-79)	ND	Revue de la littérature
Oh, 2002 [54]	Rétrospective	19	52,6	100 (74)*	44,8 (30-76)	66 [2-269]	Acuité visuelle, ERG, champ visuel (Goldman)
Rothova, 2004 [43]	Rétrospective	55	47,3	100	53 (23-75)	ND [12-120]	Clinique, acuité visuelle
Kiss, 2005 [66]	Rétrospective	28	50,0	96,4	50,6 (ND)	81 [12-276]	Traitement, acuité visuelle, ERG
Becker, 2005 [74]	Rétrospective	11	54,5	100	45 (28-59)	ND	Acuité visuelle, traitement
Sobrin, 2005 [62]	Rétrospective	23	56,5	100	52 (39-75)	ND	ERG
Holder, 2005 [63]	Rétrospective	18	ND	100 (89)*	50,5 ± 10,8	ND	ERG, EOG, clinique
Monnet, 2006 [28]	Transversale	80	64,0	100	52,4 (20-77)	ND	Clinique, taches
Thorne, 2008 [52]	Rétrospective	55	45,0	90 (43)*	56 (13-76)	ND	Champ visuel (Goldman)

* % des patients testés (% incluant les patients non testés).
ERG, électrorétinogramme ; EOG, électro-oculogramme ; ND, données non disponibles.

Tableau 37-III – Fréquence allélique de l'antigène HLA-A29 dans différentes populations (d'après Shah, 2005 [2], Mack, 2009 [77] et www.allelefrequencies.net).

		Nombre sujets testés	HLA-A29*01	HLA-A29*02
États-Unis	Caucasiens	NA	0,19 %	4,34 %
	Hispaniques	2 352	0,40 %	4,20 %
	Asiatiques	2 160	1,40 %	0,10 %
	Afro-Américains	3 136	0,1 %	3,57 %
France		130	0,4 %	5,1 %-6,3 %

Physiopathologie, immunogénétique

La choriorétinopathie de type *birdshot* représente la plus forte association connue entre un antigène HLA et une maladie. Cependant, la restriction de la maladie chez les Caucasiens n'est pas entièrement expliquée par la plus grande fréquence de l'allèle HLA-A29 parmi cette population (tableau 37-III). Cette restriction plaide en faveur d'un terrain génétique particulier à côté de l'antigène de susceptibilité principal, ou bien de facteurs environnementaux spécifiques à cette population. Dans les deux cas, ces événements additionnels doivent être plutôt rares, compte tenu de la différence importante entre la fréquence de la maladie et la fréquence de l'allèle.

ANTIGÈNE HLA-A29, INFLUENCE DES SOUS-TYPES

Il existe actuellement dix-neuf sous-types différents de l'allèle HLA-A29, avec un antigène HLA-A29*02 fortement majoritaire et environ dix fois plus fréquent que le sous-type HLA-A29*01. Contrairement à ce que des études préliminaires avaient pu laisser suggérer, il ne semble pas exister de sous-type non associé et *a fortiori* protecteur au développement de la choriorétinopathie de type *birdshot*. L'HLA-A29*02 a été observé comme ayant une plus forte association avec la maladie que le sous-type HLA-A29*01 [19-21] ; l'hypothèse émise alors était que le sous-type HLA-A29*01 était protecteur vis-à-vis du développement de la maladie. Il s'est avéré que la plus forte association de la maladie avec l'HLA-A29*02 n'était en réalité que le reflet de sa plus grande prévalence parmi les Caucasiens, pour une maladie n'affectant que des sujets d'origine caucasienne. L'argument était de plus fondé sur l'absence de la maladie de type *birdshot* chez les sujets asiatiques, population où le sérotype HLA-A29*01 prédomine. Mais l'existence de patients caucasiens atteints de la maladie dans un contexte HLA-A29*01, avec une fréquence compatible à la prévalence du sous-type HLA-A29*01 dans la population caucasienne, est venue contredire cette hypothèse [22]. En effet, Levinson *et al.* (2004) ont analysé par PCR la prévalence des sous-types de l'antigène HLA-A29 chez vingt patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot*. Sur les vingt patients, quatre étaient porteurs de l'allèle HLA-A29*01 (20 %). Parmi ces quatre patients, deux étaient homozygotes pour HLA-A29, en étant à la fois porteurs de l'allèle HLA-A29*02 et l'allèle HLA-A29*01. Sur les dix-huit patients hétérozygotes pour HLA-A29, seize portaient l'allèle HLA-A29*02 (89 %) et deux l'allèle HLA-A29*01 (11 %). De même, sur près de deux cents patients suivis dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin, environ 5 % (dix patients) sont porteurs du sous-type HLA-A29*01 (données personnelles non publiées). Ainsi, le fait d'être porteur de l'allèle HLA-A29*01 n'apparaît pas être protecteur vis-à-vis du développement de la maladie. Il n'a pas été mis en évidence de phénotype spécifique de la maladie en fonction des sous-types A29*01 et A29*02. Ces deux allèles ne diffèrent que d'un acide aminé en position 102 sur la molécule HLA-A29*02 : histidine dans le cas de l'HLA-A29*01, glutamine pour l'HLA-A29*02 (fig. 37-2). Cette différence d'acide aminé n'est pas localisée dans la poche à peptide et n'est donc pas impliquée directement dans la fixation et la présentation du peptide antigénique aux cellules T ; il ne se trouve pas non plus en contact direct avec leur récepteur TCR. Plus récemment, un nouveau sous-type d'HLA-A29, l'HLA-A29*10 a pu être identifié chez deux patients présentant une maladie de type *birdshot* typique parmi une cohorte de cent quatre-vingt-cinq patients [23].

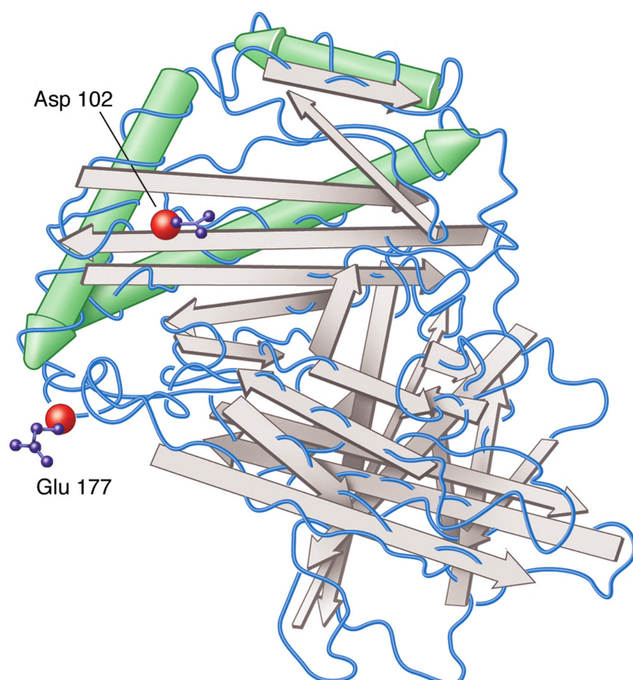


Fig. 37-2 ***Représentation de la molécule HLA-A29. Les deux positions qui diffèrent entre les sous-types HLA-A29*02, A29*01 (position 102) et A29*10 (position 177) sont indiquées. (D'après http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc.)***

L'antigène HLA-B12 et son produit de dégradation B44 ont également été rapportés associés à la choriorétinopathie de type *birdshot*, mais ces antigènes sont en total déséquilibre de liaison avec l'antigène HLA-A29 et aucun patient porteur d'HLA-B12 sans HLA-A29 n'est connu.

Aucune association n'a été rapportée entre les antigènes de classe II et la choriorétinopathie de type *birdshot* [4].

MODÈLES ANIMAUX

Le principal argument d'un rôle de l'antigène HLA-A29 lui-même dans la physiopathogénie de la choriorétinopathie de type *birdshot* est le développement d'une uvéite postérieure chez des souris transgéniques A29 [24]. En effet, ces souris (de fonds C57BL/10 exprimant spontanément la β_2-microglobuline humaine), après transfert du gène de prédisposition HLA-A29*02, développent une uvéite postérieure similaire à la choriorétinopathie de type *birdshot*, avec une inflammation minime de chambre antérieure, une inflammation vitréenne, des vascularites rétiniennes, une inflammation choroïdienne et une accumulation de cellules pigmentées sous-rétiniennes. L'utilisation dans ce travail expérimental de l'ADN de l'allèle HLA-A29*02 comme transgène, épuré des introns, des éléments de régulation et des gènes situés à proximité, suggère un effet direct de la molécule HLA-A29*02. De manière intéressante, seules les souris transgéniques âgées (plus de douze semaines) ont développé une uvéite postérieure [24].

D'autres modèles d'uvéites auto-immunes expérimentales (UAE) ont pu mettre en évidence un rôle des antigènes rétiniens dans le développement des uvéites postérieures d'origine auto-immune [25] (cf. chapitre 3). L'UAE peut être induite chez l'animal par immunisation systémique avec des autoantigènes purifiés de la rétine en présence d'adjuvants : l'antigène soluble rétinien (Ag-S) ou l'*Interphotoreceptor Retinoïd-Binding Protein* (IRBP). Bien que moins spécifique de la choriorétinopathie de type *birdshot*, ces uvéites présentent de nombreuses analogies avec elle, tant sur le plan clinique que sur le plan de la physiopathologie présumée de la maladie. De plus, plusieurs études expérimentales impliquent ces antigènes dans la pathogénie de la choriorétinopathie de type *birdshot* :

– la présence de lymphocytes sanguins réagissant spécifiquement *in vitro* à l'antigène S rétinien ou à l'IRBP a été observée chez des patients atteints de maladie de type *birdshot* [26]. Cette réactivité n'est toutefois pas spécifique de la choriorétinopathie de type *birdshot* et a également été observée dans d'autres causes d'uvéites postérieures ;

– des modifications quantitatives du taux d'anticorps et du taux de lymphocytes du sang périphérique contre ces antigènes rétiniens ont été observées avant et au cours des poussées inflammatoires de la maladie [27].

Les données cliniques (ERG) et histopathologiques suggèrent une atteinte initiale de la choroïde et/ou de la rétine interne, laissant penser que ces antigènes (Ag-S rétinien, IRBP) situés dans la rétine externe ne sont probablement pas les cibles initiales de la réponse immunitaire dans la choriorétinopathie de type *birdshot*. Ils jouent cependant un probable rôle d'amplification des phénomènes inflammatoires et auto-immuns, secondaires aux dommages tissulaires initiaux qui vont conduire à leur libération, les transformant en autoantigènes [2, 28].

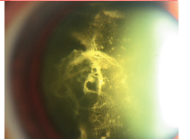
APPORTS DES ÉTUDES IMMUNOGÉNÉTIQUES

L'hypothèse d'un rôle de la molécule HLA-A29 elle-même a été renforcée par l'étude des polymorphismes autour du locus d'HLA-A29. Le séquençage de l'antigène HLA-A29 et des sous-types A29*01 et A29*02 entre des patients et des témoins n'a pas révélé de différence. En revanche, les environnements génétiques (haplotypes étendus) autour des loci d'HLA-A29*01, A29*02 et récemment A29*10 se sont révélés très différents [23, 29]. Par ailleurs, la mutation D63 du gène de l'hémochromatose (HFE), connue pour être en déséquilibre de liaison avec l'antigène HLA-A29, n'a pas été retrouvée associée au développement de la maladie. Ces données plaident en faveur de l'implication de la molécule HLA-A29 elle-même plutôt que d'un gène proche ou en déséquilibre de liaison avec A29.

Ces résultats n'excluent pas l'existence de gène(s) associé(s) à l'antigène HLA-A29 situé(s) à distance ou en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité, pour développer la maladie, comme le suggère la restriction de la choriorétinopathie de type *birdshot* aux personnes caucasiennes. Les gènes codant une famille de récepteurs des cellules NK (récepteurs KIR, *Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*), qui interagissent avec les molécules du CMH de classe I, ont été impliqués dans le développement de plusieurs maladies auto-immunes [30]. Ces gènes sont situés en 19q13.4 et codent quatorze récepteurs KIR différents, à l'origine de l'activation ou de l'inhibition des cellules NK. Ces gènes transmis de manière indépendante de ceux du CMH sont à l'origine d'une diversité combinatoire entre les molécules de classe I et les récepteurs KIR, diversité susceptible d'expliquer le développement d'une maladie auto-immune parmi un sous-groupe de personnes porteur d'un même allèle. Des combinaisons significatives entre certains gènes *KIR* et l'antigène HLA-A29 de patients atteints de maladie de type *birdshot* ont été récemment mises en évidence [31].

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Un facteur environnemental, s'exerçant sur des individus caucasiens porteurs de l'antigène de prédisposition nécessaire au développement de la maladie, ne peut être exclu dans la choriorétinopathie



de type *birdshot*. Toutefois, de nombreux arguments plaident pour un rôle prédominant des facteurs génétiques. Les Asiatiques, majoritairement porteurs du sous-type A29*01, ne développent pas la maladie, y compris après avoir immigré aux États-Unis ou en Europe, ce qui plaide pour l'existence d'un terrain génétique prédisposant plutôt qu'un rôle environnemental. Des infections jouant un rôle de « gâchette » dans le développement de la maladie ont été suspectées mais n'ont jamais pu être confirmées par la suite [32].

APPORT DES DONNÉES HISTOPATHOLOGIQUES

Il n'existe que deux descriptions histologiques rapportées dans la littérature. L'une d'elles reste controversée, avec un diagnostic d'ophtalmie sympathique possible [4] : il s'agit d'une patiente de quarante-neuf ans, porteuse de l'antigène HLA-A29, avec des antécédents de traumatismes oculaires. L'examen en microscopie optique d'un œil en phtise a mis en évidence une inflammation diffuse et granulomateuse de la rétine et, à un moindre degré, de la choroïde avec des cellules épithélioïdes et des infiltrats lymphocytaires.

L'autre étude histologique concerne un patient âgé de quarante-neuf ans, porteur de l'antigène HLA-A29, décédé d'un infarctus du myocarde [33]. La maladie de type *birdshot* évoluait depuis environ six ans sans nécessiter de traitement. L'analyse en microscopie optique a montré de nombreux infiltrats lymphocytaires focaux et multiples au niveau de la choroïde, des infiltrats lymphocytaires autour des vaisseaux rétiniens et du nerf optique (en prélaminaire). L'histologie a montré la présence de lymphocytes, en majorité de type T CD8+. Il a été noté un respect de l'iris, des corps ciliaires et de l'épithélium pigmentaire. Les agrégats lymphocytaires choroïdiens pourraient correspondre aux taches vues au fond d'œil.

Aspects cliniques

MANIFESTATIONS EXTRAOCULAIRES

La maladie de type *birdshot* est considérée comme une maladie oculaire isolée. Aucune association n'a pu être démontrée de manière formelle. Toutefois, parmi des patients souffrant de choriorétinopathie de type *birdshot*, une fréquence importante d'un terrain allergique, d'hypertension artérielle et d'atteintes auditives a été rapportée, mais sans comparaison avec un groupe contrôle [12, 34, 35]. Des cas isolés de vitiligo et de psoriasis ont également été observés [36, 37]. Notre équipe a mené de manière systématique un interrogatoire fondé sur un questionnaire utilisé dans les vascularites en médecine interne, sur une cohorte de plus d'une centaine de patients et n'a pas mis en évidence d'atteinte extraoculaire significative (Pagnoux *et al.*, sous presse).

SIGNES CLINIQUES OCULAIRES

Les critères diagnostiques de la maladie reprennent et définissent les principaux signes cliniques présents dans la choriorétinopathie de type *birdshot*.

TACHES CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

La présence d'au minimum trois lésions caractéristiques de choriorétinopathie de type *birdshot* est requise pour poser le diagnostic. Les taches typiques de la maladie ont une forme ovale et sont hypopigmentées, jaune-orange, d'une taille allant d'un quart à un demi-diamètre papillaire et sont localisées préférentiellement, voire exclusivement, en nasal inférieur du nerf optique (fig. 37-1). L'hypothèse de la localisation choroïdienne des taches repose sur leur aspect au fond d'œil et sur les rares données d'histopathologie qui n'objectivent pas d'atteinte de l'épithélium pigmentaire [33]. Toutefois, une étude en autofluorescence a pu mettre en évidence un certain degré d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, sans concordance totale avec les taches visibles au fond d'œil, ce qui laissait suggérer une atteinte indépendante de l'épithélium pigmentaire [38].

L'importance clinique de ces taches, en dehors de leur rôle diagnostique, reste incertaine [39]. Récemment, notre équipe a proposé une classification des taches caractéristiques de la choriorétinopathie de type *birdshot* reposant sur leur nombre, leur aspect, leur localisation et leur degré de pigmentation (fig. 37-3). La présentation des taches peut être très hétérogène d'un patient à l'autre, voire asymétrique chez un même patient. Dans certains cas, les taches peuvent apparaître de manière retardée par rapport aux autres signes de la maladie [40]. À l'inverse, une disparition des taches après traitement immunosuppresseur a pu être observée, notamment en angiographie au vert d'indocyanine [41, 42]. La recherche de corrélation entre les caractéristiques des taches et les symptômes ou la fonction visuelle des patients est restée infructueuse pour la plupart des paramètres étudiés [28]. Seule la pigmentation des taches était corrélée avec les symptômes de nyctalopie et de vibration visuelle, signe d'une maladie plus sévère ou plus évoluée [28].

INFLAMMATION OCULAIRE ET CHORIORÉTINOPATHIE DE TYPE *BIRDSHOT*

Les signes d'uvéite antérieure et intermédiaire restent modérés au cours de la choriorétinopathie de type *birdshot*. L'existence de précipités rétrodescemétiques doit remettre en cause le diagnostic. De même, l'inflammation de chambre antérieure est le plus souvent absente et, dans tous les cas, trop faible pour conduire à la formation de synéchies iridocristalliniennes. La hyalite demeure modérée dans la plupart des cas et il n'y a pas de formations vitréennes de types « œufs de fourmis » (*snowballs*). Cette sémiologie ophtalmologique aide au diagnostic différentiel avec l'uvéite intermédiaire et l'uvéite de la sarcoïdose (cf. chapitre 28), dont la présentation peut toutefois mimer celle de la choriorétinopathie de type *birdshot*.

FONCTION VISUELLE

Différentes méthodes ont été proposées pour évaluer la fonction visuelle des patients *birdshot* dans des études récentes (tableau 37-II). Ces études sont de nature rétrospectives ou transversales parmi des patients traités ou non traités, avec un suivi variable.

ACUITÉ VISUELLE

La choriorétinopathie de type *birdshot* reste une maladie potentiellement cécitante, avec toutefois une grande variabilité des niveaux d'acuité visuelle entre les patients, allant d'une perception lumineuse à une acuité visuelle parfaite à 10/10. Dans une revue de la littérature de patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot*, les auteurs retrouvent 62 % d'yeux avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 et 75,6 % de patients avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 pour leur meilleur œil [2]. La cécité légale, définie par une acuité visuelle sur le meilleur œil inférieure ou égale à 1/10, représentait 9,8 % des patients dans la

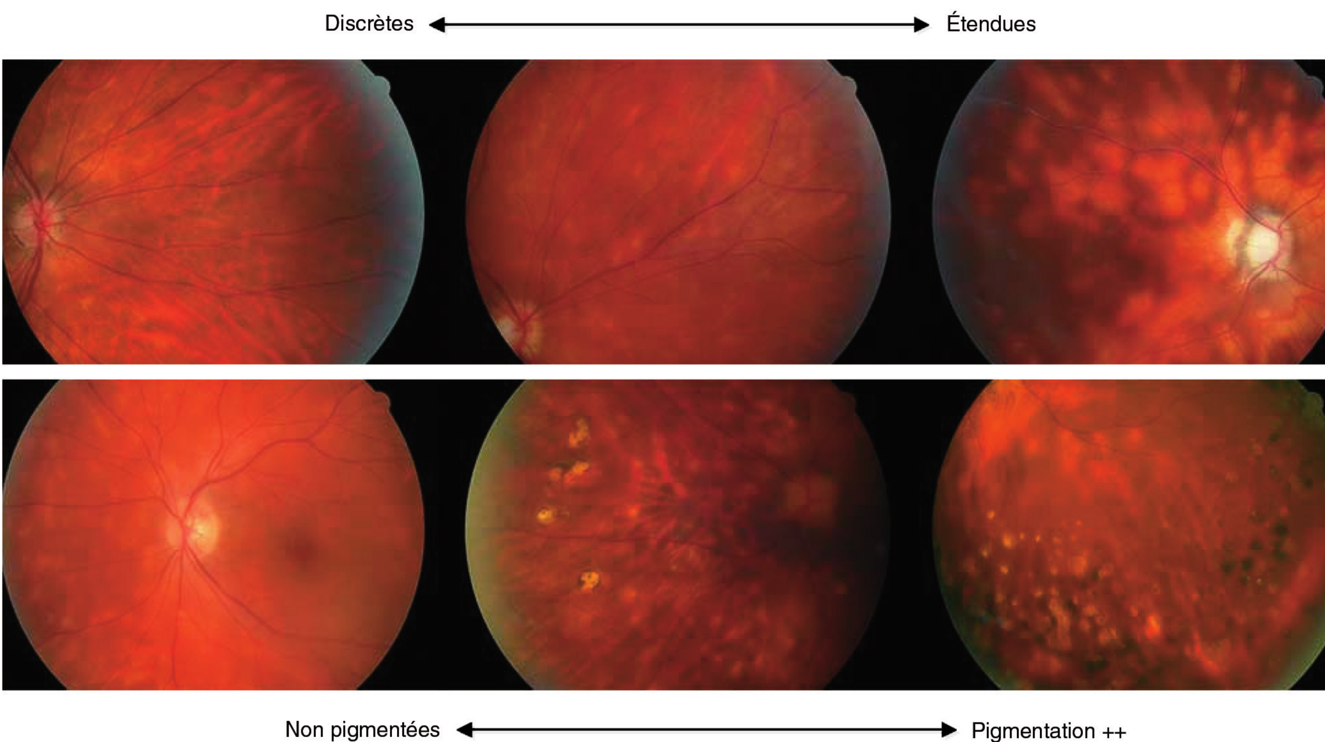


Fig. 37-3 **Exemple de classification des taches montrant le caractère hétérogène de leur présentation** (d'après Monnet et al., 2006 [28]).

Tableau 37-IV – Principaux symptômes rapportés par des patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot*.

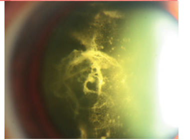
		Shah, 2005 [2] *	Sobrin, 2005 [62]	Holder, 2005 [63]	Monnet, 2006 [28] **
Symptômes	Nombre de patients	126 (100 %)	23 (100 %)	18 (100 %)	80 (100 %)
	Vision floue	111 (88 %)	9 (39 %)	9 (50 %)	56 (70 %)
	Myodésopsies	54 (43 %)	12 (52 %)	12 (67 %)	53 (66 %)
	Nyctalopie	22 (17,5 %)	1 (4 %)	7 (39 %)	51 (64 %)
	Trouble vision des couleurs	11 (9 %)	ND	9 (50 %)	30 (38 %)
	Trouble vision des contrastes	ND	ND	ND	32 (40 %)
Symptômes parmi des patients avec une acuité visuelle à 10/10	Nombre de patients	13 (100 %)	ND	5	37 (100 %)
	Vision floue	10 (77 %)	ND	4 (80 %)	20 (54 %)
	Myodésopsies	10 (77 %)	ND	3 (60 %)	28 (76 %)
	Nyctalopie	3 (23 %)	ND	2 (40 %)	30 (77 %)
	Trouble vision des couleurs	0 (0 %)	ND	3 (60 %)	12 (32 %)
	Trouble vision des contrastes	ND	ND	ND	14 (38 %)
	Vibrations visuelles	ND	ND	ND	8 (21 %)

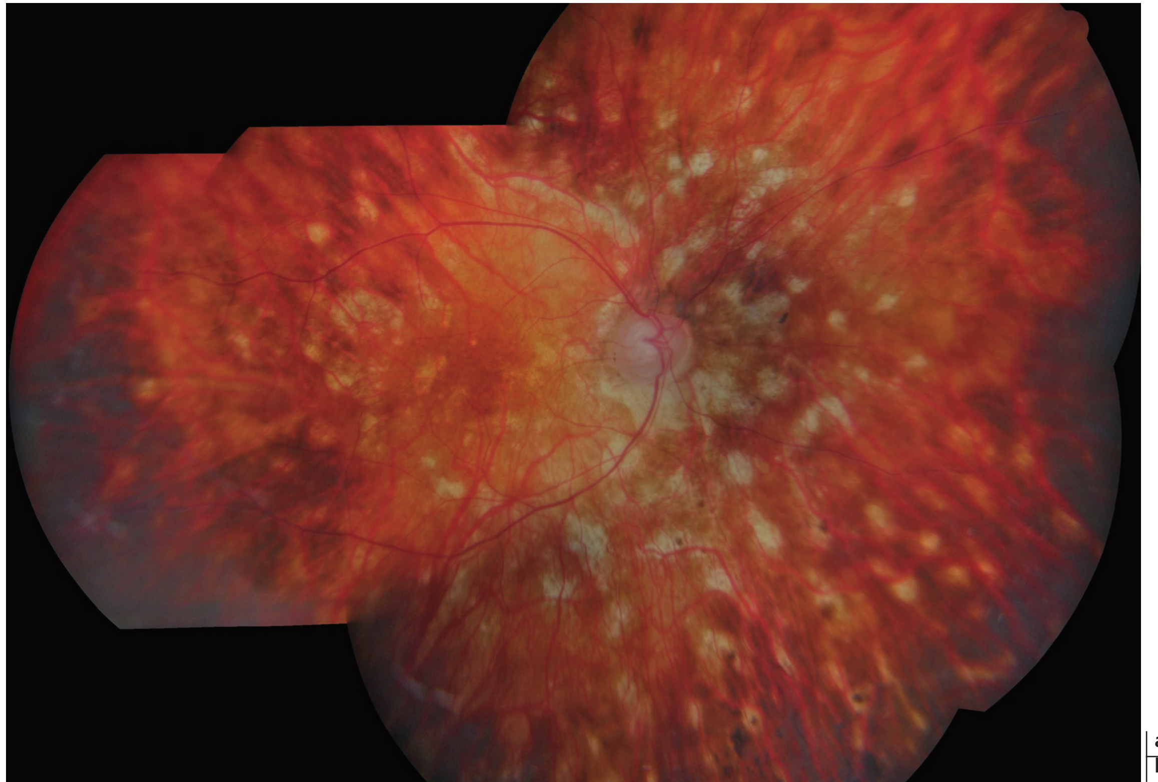
* Revue de la littérature.
** Étude transversale comportant un questionnaire systématique sur les symptômes présentés.
ND, non disponible.

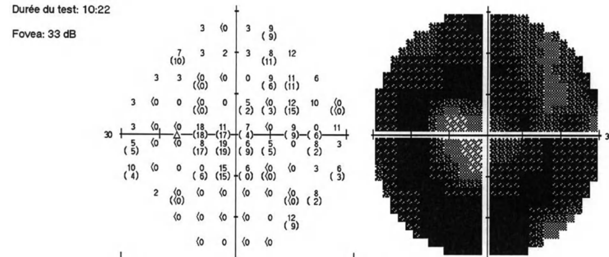
même revue. Cette fréquence était plus importante dans la série de Rothova, qui rapporte une cécité légale pour 14 % et 20 % des patients après un suivi respectif de cinq et dix ans [43]. À l'autre bout du spectre, une acuité visuelle de 10/10 ou plus dans les deux yeux a pu être observée dans 34 % des cas pour une durée médiane de la maladie de 3,8 ans [28].

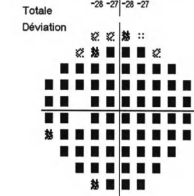
L'œdème maculaire demeure la principale cause de baisse d'acuité visuelle.

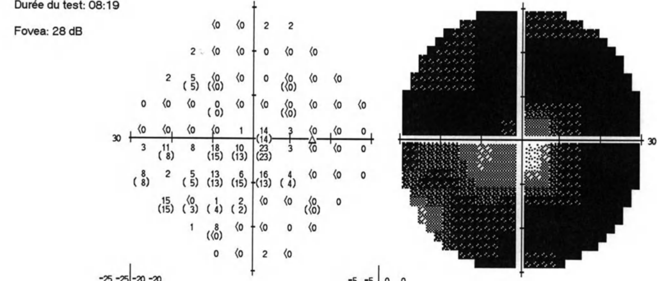
Toutefois, la baisse de l'acuité visuelle est rarement le premier motif de plainte et peut rester longtemps conservée, malgré l'existence de symptômes traduisant une mauvaise qualité de vision [28, 44]. Les principaux symptômes ressentis par les patients sont récapitulés dans le tableau 37-IV ; ils sont rapportés y compris par des patients avec une acuité visuelle conservée [2, 28, 38, 45]. Les myodésopsies secondaires à la hyalite sont très fréquentes, mais malheureusement peu spécifiques pour attirer l'attention des ophtalmologistes.











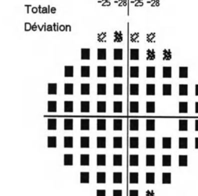


Fig. 37-4 ***Patient présentant une forme dite de « pseudo-rétinite pigmentaire ».*** **a.** *Taches atrophiques de la maladie.* **b.** *Atteinte du champ visuel périphérique (CV automatisé 30.2) avec conservation relative de l'acuité visuelle.*

Des difficultés dans la vision des couleurs et/ou la vision nocturne peuvent être rapportés par des patients au stade initial de la maladie malgré une bonne acuité visuelle, ce qui montre là encore la discordance entre les symptômes et l'acuité visuelle.

Au total, l'acuité visuelle n'est pas un paramètre suffisant ni adapté pour apprécier la fonction visuelle de ces patients ou l'évolution de la maladie. De même, l'acuité visuelle ne doit plus être le seul critère de décision et de suivi thérapeutique.

VISION DES COULEURS ET DES CONTRASTES

Un trouble de la vision des couleurs est fréquent chez les patients atteints de maladie de type *birdshot*, avec un déficit objectivé chez plus de trois quarts des patients dans des études rétrospectives [12, 46]. Une déficience de la vision des couleurs est inconstamment rapportée par les patients (8,7 % dans la revue par Shah *et al.* [2]) ; cependant, lors d'interrogatoires systématiques, une perturbation de la vision des couleurs a été rapportée dans près de 40 % des cas [47]. Dans la même étude, ces symptômes étaient corrélés à l'existence d'un déficit de la vision des couleurs objectivé par le test 15 hues désaturé, retrouvé dans 47,5 % des yeux. De plus, les anomalies de la perception des couleurs étaient indépendantes des résultats d'acuité visuelle. La dyschromatopsie, lorsqu'elle est identifiable, prédomine sur l'axe tritan (bleu-jaune). De la même manière, une analyse objective de la vision des contrastes (*CSV-1000*^E^, Vector vision, Ohio, États-Unis) a été réalisée pour la première fois chez des patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot* et a mis en évidence un déficit prédominant sur les fréquences élevées (12 cycles/degré) dans plus de 90 % des yeux [48]. Ces anomalies étaient corrélées au symptôme de difficulté de la vision des contrastes rapportés par les patients, ainsi qu'à leur degré d'acuité visuelle.

ÉTUDE DU CHAMP VISUEL

L'analyse du champ visuel automatisé ou cinétique de type Goldman apparaît être un très bon reflet de la fonction visuelle de ces patients [49-53]. Une grande majorité des patients présentent des anomalies variables du champ visuel [46, 51, 54]. L'étude du champ visuel est un élément utile pour le suivi mais aussi pour décider d'initier un traitement lors de dégradations successives, y compris chez les patients conservant une bonne acuité visuelle. Plusieurs auteurs rapportent des améliorations des déficits du champ visuel après traitement [49, 52, 53]. La périmétrie cinétique de Goldmann serait plus sensible que l'examen du champ visuel automatisé statique pour détecter des déficits précoces et également plus adaptée au suivi de déficits évolués correspondant à des stades tardifs de la maladie [52]. Le suivi permet d'individualiser des formes avec atteinte périphérique prédominante du champ visuel et conservation de l'acuité visuelle, semblables à celles observées dans les rétinites pigmentaires (fig. 37-4).

Examens complémentaires

IMAGERIE RÉTINIENNE

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

Pendant longtemps, l'angiographie à la fluorescéine a été le seul moyen d'évaluation de l'activité de la maladie. La capacité de l'angiographie à détecter les taches caractéristiques reste toutefois inconstante et leur aspect angiographique varie avec l'évolution de la maladie [41]. Le comportement angiographique des lésions récentes est volontiers hypo- ou isofluorescent au temps tardif. À l'inverse, les taches peuvent apparaître hyperfluorescentes dans les stades évolués de la maladie, lorsqu'elles deviennent atrophiques. Les signes d'uvéite active recherchés et mis en évidence exclusivement par l'angiographie sont les vascularites rétiniennes, les papillites et, dans une moindre mesure, les diffusions maculaires modérées pas toujours compliquées d'œdème maculaire [55] (fig. 37-5). Des allongements du temps artérioveineux ont été initialement décrits par Gass et sont classiques chez ces patients [6, 56].



Fig. 37-5 ***Vascularites rétiniennes modérées associées à une papillite, révélées par l'angiographie fluorescéinique.***

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

Les lésions de la choriorétinopathie de type *birdshot* apparaissent hypofluorescentes en angiographie au vert d'indocyanine ; elles seraient localisées le long des vaisseaux choroïdiens larges ou intermédiaires [57] (fig. 37-6). Deux explications de l'hypofluorescence sont proposées, l'une l'expliquant par un défaut de perfusion choroïdienne et l'autre faisant intervenir les infiltrats inflammatoires choroïdiens. De plus, une étude a suggéré qu'un aspect hypofluorescent des lésions au temps intermédiaire ainsi qu'une hyperfluorescence diffuse des vaisseaux choroïdiens au temps tardif seraient un marqueur d'activité de la maladie [41].

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'examen en OCT est devenu la méthode de choix pour évaluer la région maculaire. Il permet une analyse quantitative objective de

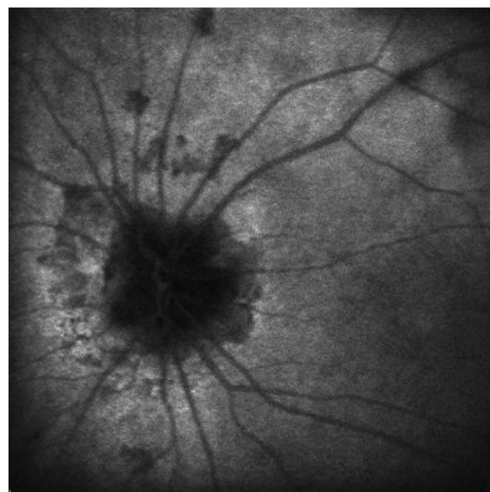
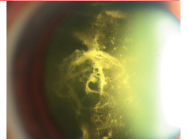


Fig. 37-6 ***Taches péripapillaires de la choriorétinopathie de type*** **birdshot** ***révélées par un examen angiographique au vert d'indocyanine.***



l'œdème rétinien ; il est le meilleur examen pour localiser l'accumulation de fluide maculaire (décollement séreux *versus* œdème maculaire) et permet de suivre précisément l'effet des traitements (fig. 37-7) [58, 59]. L'OCT permet de classer schématiquement la macula des patients selon son caractère normal, œdémateux ou atrophique, et renseigne sur la cause de la baisse d'acuité visuelle. Ainsi, il existe une corrélation entre l'épaisseur maculaire mesurée en OCT et l'acuité visuelle des patients, qui chute en cas d'augmentation d'épaisseur (œdème) mais aussi de diminution de l'épaisseur (atrophie) (fig. 37-8). De plus, une baisse d'acuité visuelle peut encore être observée dans certains cas d'épaisseur maculaire normale et correspond souvent alors à une séquelle d'œdème ou d'atrophie rétinienne marquée par la perte de la troisième ligne des photorécepteurs [55]. L'amélioration constante de la résolution des OCT permettra encore une analyse plus précise de l'architecture rétinienne, tant au niveau des photorécepteurs que de l'épithélium pigmentaire [60]. Leur intérêt dans l'évaluation et le suivi des lésions de la choriorétinopathie de type *birdshot* reste à déterminer.

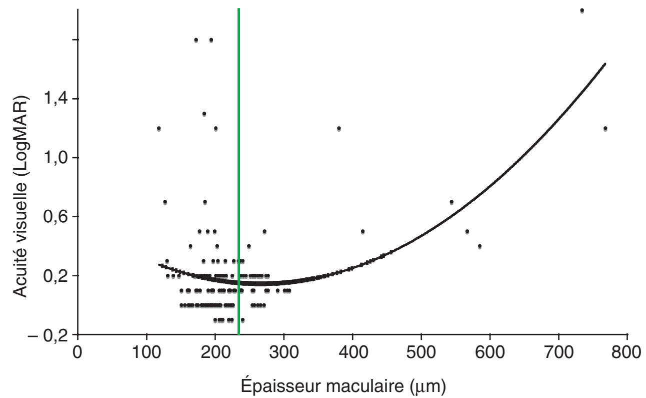
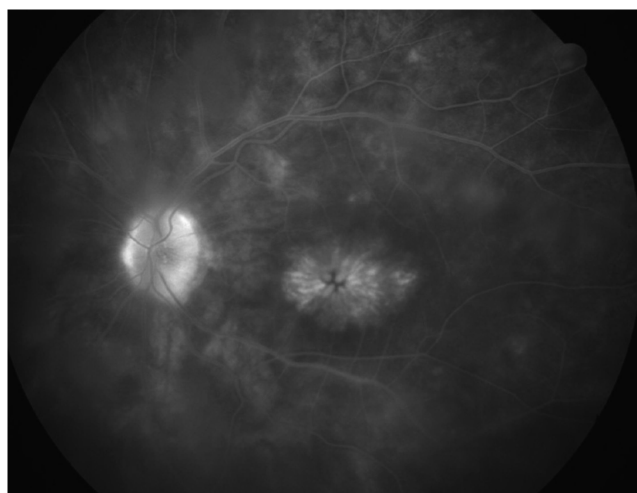


Fig. 37-8 ***Courbe en « U » décrite par l'acuité visuelle*** *(LogMAR ; 0.0 = 10/10)* ***rapportée à l'épaisseur maculaire.*** *Baisse d'acuité visuelle en cas d'œdème maculaire (à droite de la courbe) et en cas d'atrophie rétinienne (à gauche de la courbe). Le trait vert représente des valeurs normales d'épaisseur maculaire (d'après Monnet* et al.*, 2007 [55]).*

Électrophysiologie rétinienne

L'évaluation de la fonction des cônes et des bâtonnets par l'électrorétinogramme (ERG) est anormale chez un grand nombre de patients (88,8 % des patients dans la revue par Shah *et al.* [2]) avec une atteinte à des degrés variables [37, 61, 62]. Chez certains patients, les paramètres de l'ERG peuvent révéler des dysfonctions rétiniennes précoces, tandis qu'elles n'apparaîtraient que plus tardivement pour d'autres [61]. Les résultats de l'ERG de patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot* peuvent montrer un profil électronégatif avec un rapport des amplitudes b/a faible, secondaire principalement à une diminution d'amplitude de l'onde b [63]. Ce profil ERG est en faveur d'une dysfonction post-phototransductionnelle ; s'il n'est pas pathognomonique de la maladie, il est rare dans les autres causes d'uvéite [64]. Par ailleurs, l'atteinte sélective de l'onde b indique un dysfonctionnement au niveau de la rétine interne plutôt que des couches externes et est donc sans correspondance avec la localisation profonde des lésions de la choriorétinopathie de type *birdshot*. L'atteinte de la rétine interne pourrait être secondaire aux vascularites rétiniennes. Le temps implicite au *flicker* 30 Hz a été identifié comme le paramètre ERG le plus sensible pour détecter des dysfonctionnements rétiniens : il était allongé dans 100 % des cas dans au moins un œil d'une cohorte de dix-huit patients [65]. Les auteurs d'une étude rétrospective comparative incluant vingt-trois patients ont mis en évidence une réduction de plusieurs paramètres ERG statistiquement significative y compris après ajustement pour l'âge [62] : les paramètres les mieux corrélés à la sévérité de la maladie étaient l'amplitude de l'onde b des bâtonnets et des cônes. Des anomalies dans l'amplitude et le délai de l'onde a ont également été rapportées au stade initial de la maladie [63]. Ces données suggèrent une atteinte de la rétine externe et des photorécepteurs précocement dans la choriorétinopathie de type *birdshot*, possiblement secondaire à l'atteinte choroïdienne. Une amélioration significative des paramètres de l'ERG est classique chez les patients bénéficiant d'un traitement systémique, en particulier immunosuppresseur. La réversibilité des anomalies électrophysiologiques plaide pour une étiologie non ischémique [63, 64]. La normalisation de la réponse au *flicker* 30 Hz chez des patients traités serait un élément de bon pronostic. Pour certains auteurs, ces données permettraient de guider la décroissance des traitements immunosuppresseurs [65]. Les résultats électrophysiologiques peuvent être reliés aussi bien à une atteinte de la rétine externe secondaire à l'inflammation choroïdienne, qu'à une atteinte de la rétine interne liée aux vascularites rétiniennes. Le meilleur paramètre pour suivre la progression de la maladie reste à valider.



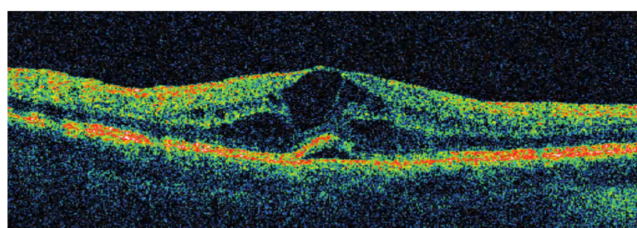


Fig. 37-7 ***Œdème maculaire majeur en angiographie (4+) et examen en OCT montrant l'existence d'un décollement séreux associé.***

Traitement

L'efficacité des traitements utilisés dans la choriorétinopathie de type *birdshot* n'a pas été validée par des études contrôlées. Plusieurs approches ont été discutées dans la prise en charge de ces patients (tableau 37-V) [43, 63, 66, 67]. En l'absence de cause identifiée de la maladie, seuls des traitements symptomatiques anti-inflammatoires sont disponibles.

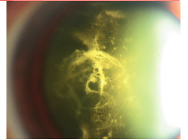
Tableau 37-V – Principales séries de patients présentant une choriorétinopathie de type *birdshot* : traitements utilisés et leurs effets.

Référence	Nombre de patients	Traitement	Examen de suivi utilisé	Principaux résultats	Réponse au traitement
Vitale, 1994 [67]	19	CsA (8), CsA + AZA (6) Sans traitement : 6 cas	Acuité visuelle	Bon contrôle inflammation patients traités avec faible dose CsA (1,5 à 5 mg/kg), 84 % d'acuité visuelle stabilisée ou améliorée, absence de néphrotoxicité	Oui
Le Hoang, 2000 [78]	18	Immunoglobulines polyclonales IV (100 %)	Acuité visuelle	Étude ouverte sur moyenne 39 mois (12-53) 54 % amélioration de 2 lignes d'acuité visuelle (14/26 yeux) 8 % diminution de 2 lignes d'acuité visuelle (2/26 yeux)	Oui
Oh, 2002 [54]	19	6/19 (32 %) non traités CT (7), CsA (3), MM (2)	Acuité visuelle, champ visuel, ERG	Acuité visuelle conservée Mais perte progressive fonction visuelle sur ERG, CV	Oui, partielle en cas de CT seuls
Zacks, 2002 [65]	15	CsA (100 %), AZA (27 %)	ERG	ERG suivi lors de décroissance thérapeutique, anomalies du temps implicite au *flicker 30 Hz* et des amplitudes scotopiques associées aux récidives inflammatoires	Oui
Rothova, 2004 [43]	55	65 % patients traités dont CT (100 %), MTX (17 %), CsA (44 %), combinés (25 %)	Acuité visuelle, angiographie fluorescéinique	Acuité visuelle après 5 et 10 ans Causes de baisse d'acuité visuelle : œdème maculaire cystoïde, atrophie maculaire	Réponse pauvre 14 % cécité légale 5 ans 20 % cécité légale 10 ans
Kiss, 2005 [66]	28	**100 % IMT** CsA (93 %), MM (68 %), AZA (18 %), MTX (11 %), DZB (7 %)	Acuité visuelle, ERG	ERG (*30 Hz flicker* temps implicite) stable sous IMT Acuité visuelle stable ou améliorée dans plus de 75 % des cas	Stable ou améliorée
Sobrin, 2005 [62]	23	CsA (43 %), CT (30 %), AZA (17 %), MTX (2 %)	ERG	Temps implicite de l'onde b au flicker mieux corrélé avec acuité visuelle, durée de la maladie	Amélioration de l'ERG chez quelques patients
Holder, 2005 [63]	18	CT, CsA	ERG	Paramètre plus sensible : temps implicite au *flicker 30 Hz* ERG électronégatif = inversion du ratio b:a = > Anomalie post-phototrans-duction = atteinte rétine interne	Oui
Becker, 2005 [74]	11	45 % IMT (5 patients) AZA (2), MTX (1), MM (1), CsA (1)	Acuité visuelle	Préservation de la vision chez les patients traités par immunosuppresseurs	Oui, acuité visuelle stabilisée, améliorée
Thorne, 2008 [52]	55	14 patients traités IMT non précisés	Champ visuel (Goldman)	Suivi avant et après IMT :	Oui
				– Avant traitement : Perte de 107°/an au I-4 Perte de 56°/an au IV-4	
				– Après traitement : Gain 53°/an au I-4 Gain 30°/an au IV-4	

CT, corticoïdes ; CSA, ciclosporine A ; MM, mycophénolate mofétil ; AZA, azathioprine ; MTX, méthotrexate ; DZB, daclizumab ; IMT, traitements immunomodulateurs.

Les corticoïdes sont historiquement la première ligne de traitement de la choriorétinopathie de type *birdshot*. Des bolus de corticoïdes intraveineux sont utilisés dans les formes inflammatoires sévères. En plus de la voie systémique, des injections péri-oculaires ou intravitréennes peuvent être utilisées, notamment dans le traitement de l'œdème maculaire unilatéral.

Plusieurs études ont démontré l'effet insuffisant des corticoïdes seuls pour contrôler ou éviter les séquelles de la choriorétinopathie de type *birdshot*. De ce fait, les agents immunosuppresseurs sont largement utilisés, incluant l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la cyclophosphamide, le méthotrexate ou la ciclosporine A [67, 68]. Plus récemment, l'utilisation de biothérapies (anti-TNF, anti-IL-2) a été rapportée pour un faible nombre de patients [69-72]. Le choix de ces divers agents anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs reste malheureusement empirique. De plus, l'effet des traitements est lié au stade la maladie : dans les formes très inflammatoires, avec vascularites et œdème maculaire, les traitements ont une efficacité visible en réduisant les signes d'activité inflammatoire [2, 35, 43] ; dans les formes plus tardives, atrophiques peu ou pas inflammatoires, l'effet des traitements reste beaucoup plus incertain et difficile à apprécier. Le suivi par des examens du champ visuel (Goldmann) et/ou par l'électrophysiologie rétinienne a montré une diminution de la fonction visuelle chez des patients non traités incluant des formes peu inflammatoires (tableau 37-V). Ces examens permettraient de suivre la progression des formes atrophiques peu inflammatoires et de juger de l'effet des traitements [54]. Les comparaisons rétrospectives des effets des traitements sont particulièrement difficiles dans la choriorétinopathie de type *birdshot*, du fait de la rareté de la maladie d'une part et, d'autre part, du fait que seuls les patients les plus sévères bénéficient des traitements les plus lourds [73]. Toutefois, sur la base de ces données rétrospectives, l'instauration précoce d'un traitement immunosuppresseur semble améliorer le pronostic à long terme [43, 52-54, 66, 73]. Dans une étude, les auteurs retrouvent une dose-seuil de corticoïdes supérieure à 10 mg pour éviter la survenue d'un œdème maculaire cystoïde, démontrant la nécessité d'un traitement d'épargne cortisonée chez ces patients [53]. D'autres études ont de manière semblable mis en évidence que les traitements immunosuppresseurs étaient associés à un meilleur pronostic comparé à l'utilisation de corticoïdes seuls [66, 67, 74]. Kiss *et al.* ont utilisé chez leurs patients une combinaison de ciclosporine et de mycophénolate mofétil et rapportent un pronostic visuel favorable évalué aussi bien par l'acuité visuelle que par des ERG en série [66].



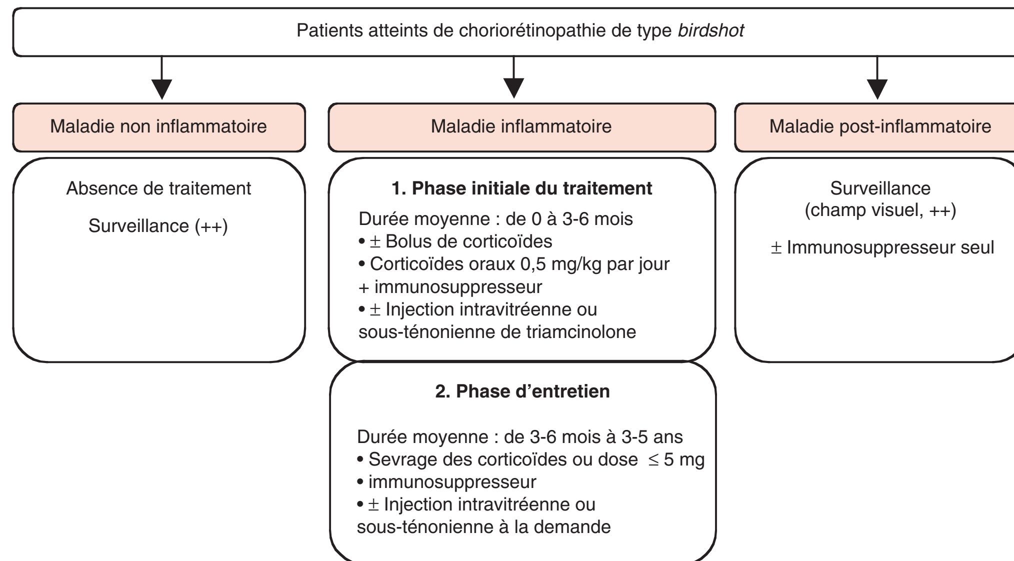


Fig. 37-9 ***Schématisation de la prise en charge des patients atteints de choriorétinopathie de type* birdshot.**

Toutes les modalités thérapeutiques doivent toutefois être utilisées en ayant conscience de leurs effets secondaires potentiels, notamment l'augmentation du risque de cancer après usage prolongé des immunosuppresseurs [43, 75].

En pratique, les éléments décisionnels dans l'initiation ou le suivi du traitement des patients atteints de choriorétinopathie de type *birdshot* sont proposés tableau 37-VI. Trois critères essentiels de décision se détachent des autres, il s'agit des résultats du champ visuel, de l'acuité visuelle et de la présence d'un œdème maculaire (OCT). De plus, en fonction des critères d'évaluation proposés, trois stades de la maladie peuvent être distingués, correspondant à des attitudes thérapeutiques différentes (fig. 37-9) :

Tableau 37-VI – Hiérarchie des critères décisionnels pour le traitement de patients présentant une choriorétinopathie de type *birdshot*.
***En italique* : les trois critères principaux de décision.**

A. Critères anatomiques
1. *Œdème maculaire* (évaluation par OCT)
2. Présence de vascularites (angiographie)
3. Présence d'une papillite (angiographie)
4. Hyalite
B. Critères fonctionnels
1. *Champ visuel* (automatisé ou cinétique selon le stade de la maladie)
1bis. *Acuité visuelle*
3. Électrorétinogramme
4. Vision des couleurs, vision des contrastes
5. Questionnaire de qualité de vie (type VFQ-25)

VFQ, *Visual Function Questionnaire*.

– une phase pas ou peu inflammatoire, qui peut correspondre au début de la maladie ou être consécutive au traitement d'une forme inflammatoire : une surveillance sans traitement est préconisée, sous réserve du maintien d'une évaluation anatomique et fonctionnelle, dont le rythme est à adapter au risque du patient ;

– une phase inflammatoire, ou active : elle impose un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseur. Des injections locales de corticoïdes retard par voie sous-ténonienne ou intravitréenne peuvent renforcer le traitement systémique, notamment dans le traitement de l'œdème maculaire. Un sevrage progressif des corticoïdes est entrepris pour ne laisser que le traitement immunosuppresseur pendant une durée moyenne de deux à cinq ans ;

– une phase post-inflammatoire ou séquellaire, chez des patients présentant une forme atrophique d'emblée ou séquellaire d'une phase inflammatoire sévère et/ou peu ou insuffisamment traitée : dans ces formes, le traitement anti-inflammatoire est le plus souvent sans effet. Ces patients doivent toutefois bénéficier d'une surveillance au minimum annuelle. L'évolution de déficits fonctionnels chez ces patients peut justifier l'emploi d'immunosuppresseur seul, dans le but de ralentir l'évolution de l'atrophie rétinienne [50].

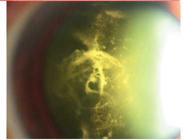
CONCLUSION

Les mécanismes immunogénétiques de la choriorétinopathie de type *birdshot* sont en cours d'investigation mais restent pour la plupart inconnus au-delà de l'identification du principal gène de prédisposition HLA-A29. L'accumulation récente de données cliniques a démontré le caractère hétérogène de la présentation de la maladie, qui pourrait correspondre à différents stades ou à différentes formes évolutives. Une évaluation détaillée de la fonction visuelle de ces patients est le seul moyen de détecter l'ensemble des impacts de la maladie. Les modalités thérapeutiques restent empiriques et non fondées sur des preuves. Toutefois, une prise en charge standardisée reposant sur les connaissances actuelles est indispensable et facilite l'évaluation des effets thérapeutiques dans les différentes formes de la maladie. Des études multicentriques randomisées resteront particulièrement utiles pour valider la prise en charge thérapeutique de cette maladie chronique, potentiellement cécitante.

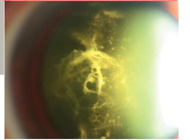
BIBLIOGRAPHIE

[1] Kaplan HJ, Aaberg TM. Birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1980, *90* : 773-782.
[2] Shah KH, Levinson RD, Yu F *et al*. Birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 519-541.
[3] Levinson RD, Brezin A, Rothova A *et al*. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 185-187.

[4] Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S *et al*. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol* 1982, *94* : 147-158.
[5] Amalric P, Cuq G. Une forme très particulière de choriorétinopathie en grains de riz. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1981, *81* : 131-134.
[6] Gass JD. Vitiliginous chorioretinitis. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1778-1787.
[7] Aaberg TM. Diffuse inflammatory salmon patch choroidopathy syndrome. Paper presented at the international Fluorescein Macula Symposium 1979, Carmel, CA, USA. 1979.
[8] Franceschetti A, Babel J. La chorio-rétinite en « taches de bougie ». Manifestation de la maladie de Besnier-Boeck. *Ophthalmologica* 1949, *118* : 701-710.
[9] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004, *111* : 491-500.
[10] Baarsma GS, Priem HA, Kijlstra A. Association of birdshot retinochoroidopathy and HLA-A29 antigen. *Curr Eye Res* 1990, *9* Suppl : 63-68.
[11] Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000, *343* : 782-786.
[12] Priem HA, Oosterhuis JA. Birdshot chorioretinopathy: clinical characteristics and evolution. *Br J Ophthalmol* 1988, *72* : 646-659.
[13] Levinson RD, Gonzales CR. Birdshot retinochoroidopathy: immunopathogenesis, evaluation, and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2002, *15* : 343-350.
[14] Pedron B, Yakouben K, Guerin V *et al*. HLA alleles and haplotypes in French North African immigrants. *Hum Immunol* 2006, *67* : 540-550.
[15] Degioanni A, Darlu P, Raffoux C. Analysis of the French National Registry of unrelated bone marrow donors, using surnames as a tool for improving geographical localisation of HLA haplotypes. *Eur J Hum Genet* 2003, *11* : 794-801.
[16] Trinh L, Bodaghi B, Fardeau C *et al*. Clinical features, treatment methods, and evolution of birdshot chorioretinopathy in 5 different families. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 1042-1047.
[17] Fich M, Rosenber g T. Birdshot retinochoroidopathy in monozygotic twins. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992, *70* : 693-697.
[18] Wee R, Papaliodis G. Genetics of birdshot chorioretinopathy. *Semin Ophthalmol* 2008, *23* : 53-57.
[19] De Waal LP, Lardy NM, Van der Horst AR *et al*. HLA-A29 subtypes and birdshot chorioretinopathy. *Immunogenetics* 1992, *35* : 51-53.
[20] LeHoang P, Ozdemir N, Benhamou A *et al*. HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1992, *113* : 33-35.
[21] Tabary T, Lehoang P, Betuel H *et al*. Susceptibility to birdshot chorioretinopathy is restricted to the HLA-A29.2 subtype. *Tissue Antigens* 1990, *36* : 177-179.
[22] Levinson RD, Rajalingam R, Park MS *et al*. Human leukocyte antigen A29 subtypes associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 631-634.
[23] Donvito B, Monnet D, Tabary T *et al*. A new HLA extended haplotype containing the A*2910 allele is also associated with birdshot retinochoroidopathy and narrows susceptibility to the disease to the HLA molecule itself. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, Dec 3.
[24] Szpak Y, Vieville J-C, Tabary T *et al*. Spontaneous retinopathy in HLA-A29 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, *98* : 2572-2576.
[25] Caspi RR. Experimental autoimmune uveoretinitis in the rat and mouse. *Curr Protoc Immunol* 2003, Chapter 15, Unit 15.6.
[26] De Smet MD, Yamamoto JH, Mochizuki M *et al*. Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 135-142.
[27] Jobin D, Thillaye B, de Kozak Y *et al*. Severe retinochoroidopathy: variations of humoral and cellular immunity to S-antigen in a longitudinal study. *Curr Eye Res* 1990, *9* Suppl : 91-96.
[28] Monnet D, Brezin AP, Holland GN *et al*. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline clinical characteristics. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 135-142.
[29] Donvito B, Monnet D, Tabary T *et al*. Different HLA class IA region complotypes for HLA-A29.2 and -A29.1 antigens, identical in birdshot retinochoroidopathy patients or healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 3227-3232.
[30] Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin Immunol* 2008, *20* : 343-352.
[31] Levinson RD, Du Z, Luo L *et al*. Combination of KIR and HLA gene variants augments the risk of developing birdshot chorioretinopathy in HLA-A*29-positive individuals. *Genes Immun* 2008, *9* : 249-258.
[32] Suttorp-Schulten MS, Luyendijk L, Van Dam AP *et al*. Birdshot chorioretinopathy and Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 149-153.
[33] Gaudio PA, Kaye DB, Crawford JB. Histopathology of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 1439-1441.
[34] Heaton JM, Mills RP. Sensorineural hearing loss associated with birdshot retinochoroidopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993, *119* : 680-681.
[35] Shah A, Branley M. Use of intravitreal triamcinolone in the management of birdshot retinochoroidopathy associated with cystoid macular oedema: a case study over a three-year period. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, *33* : 442-444.
[36] Hesse S, Berbis P, Chemila JF *et al*. Psoriasis and birdshot chorioretinopathy: response to aromatic retinoids. *Dermatology* 1993, *187* : 137-139.
[37] Priem HA, De Rouck A, De Laey JJ *et al*. Electrophysiologic studies in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 430-436.
[38] Koizumi H, Pozzoni MC, Spaide RF. Fundus autofluorescence in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2008, *115* : e15-20.
[39] Fuerst DJ, Tessler HH, Fishman GA *et al*. Birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 214-219.
[40] Soubrane G, Bokobza R, Coscas G. Late developing lesions in birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1990, *109* : 204-210.
[41] Fardeau C, Herbort CP, Kullmann N *et al*. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology* 1999, *106* : 1928-1934.
[42] Leder HA, Galor A, Thorne JE *et al*. Disappearance of classic birdshot spots after immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 291.
[43] Rothova A, Berendschot TT, Probst K *et al*. Birdshot chorioretinopathy: long-term manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 954-959.
[44] Levinson RD, Monnet D, Yu F *et al*. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. V. Quality of life at baseline. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 346-350 e2.
[45] Ladas JG, Arnold AC, Holland GN. Control of visual symptoms in two men with birdshot retinochoroidopathy using low-dose oral corticosteroid therapy. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 116-118.
[46] Gasch AT, Smith JA, Whitcup SM. Birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol* 1999, *83* : 241-249.
[47] Holland GN, Shah KH, Monnet D *et al*. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. II. Color vision at baseline. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 1013-1018.
[48] Kappel PJ, Monnet D, Yu F *et al*. Contrast sensitivity among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 351-356 e2.
[49] De Courten C, Herbort CP. Potential role of computerized visual field testing for the appraisal and follow-up of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 1389-1391.
[50] Gordon LK, Goldhardt R, Holland GN *et al*. Standardized visual field assessment for patients with birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 325-332.
[51] Gordon LK, Monnet D, Holland GN *et al*. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. IV. Visual field results at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 829-837.
[52] Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR *et al*. Loss of visual field among patients with birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 23-28.



[53] Thorne JE, Jabs DA, Peters GB *et al*. Birdshot retinochoroidopathy: ocular complications and visual impairment. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 45-51.
[54] Oh KT, Christmas NJ, Folk JC. Birdshot retinochoroiditis: long term follow-up of a chronically progressive disease. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 622-629.
[55] Monnet D, Levinson RD, Holland GN *et al*. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 818-828.
[56] Guex-Crosier Y, Herbort CP. Prolonged retinal arterio-venous circulation time by fluorescein but not by indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 1997, *5* : 203-206.
[57] Howe LJ, Stanford MR, Graham EM *et al*. Choroidal abnormalities in birdshot chorioretinopathy: an indocyanine green angiography study. *Eye* 1997, *11* (Pt 4) : 554-559.
[58] Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS *et al*. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 593-599.
[59] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E *et al*. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004, *111* : 946-953.
[60] Witkin AJ, Duker JS, Ko TH *et al*. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of birdshot retinochoroidopathy. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 1660-1661.
[61] Hirose T, Katsumi O, Pruett RC *et al*. Retinal function in birdshot retinochoroidopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991, *69* : 327-337.
[62] Sobrin L, Lam BL, Liu M *et al*. Electroretinographic monitoring in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 52-64.
[63] Holder GE, Robson AG, Pavesio C *et al*. Electrophysiological characterisation and monitoring in the management of birdshot chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 709-718.
[64] Robson AG, Richardson EC, Koh AH *et al*. Unilateral electronegative ERG of non-vascular aetiology. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 1620-1626.
[65] Zacks DN, Samson CM, Loewenstein J *et al*. Electroretinograms as an indicator of disease activity in birdshot retinochoroidopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002, *240* : 601-607.
[66] Kiss S, Ahmed M, Letko E *et al*. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1066-1071.
[67] Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 1994, *101* : 822-831.
[68] Cassoux N, Goichot-Bonnat L, Karmochkine M *et al*. Efficacité et tolérance des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la rétinochoroïdopathie de type Birdshot. *J Fr Ophtalmol* 2002, *25* : 23-30.
[69] Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005, *43* : 7-11.
[70] Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW *et al*. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 533-536.
[71] Sobrin L, Huang JJ, Christen W *et al*. Daclizumab for treatment of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 186-191.
[72] Yeh S, Wroblewski K, Buggage R *et al*. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun* 2008, *31* : 91-97.
[73] Harun S, Clearkin LG. Birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005, *112* : 527-528.
[74] Becker MD, Wertheim MS, Smith JR *et al*. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm* 2005 *13* : 289-293.
[75] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Nielsen GL *et al*. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2004, *96* : 709-711.
[76] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC *et al*. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985, *92* : 467-471.
[77] Mack SJ, Tu B, Lazaro A *et al*. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European Americans from the general European American population. *Tissue antigens* 2009, *73* : 17-32
[78] Le Hoang P, Cassoux N, George F *et al*. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of Birdshot retinochoroidopathy. *Ocular Immunol & Inflammation* 2000, *8* : 49-57.



Chapitre 38

Épithéliopathie en plaques

M. Tonini, J.-P. Romanet, Ch. Chiquet

L'épithéliopathie en plaques est une entité pathologique spécifique décrite initialement par Gass en 1968 [1] puis par Maumenee en 1970 [2], van Burskirk en 1971 [3], Deutman en 1972 [4], Bird en 1972 [5] puis Holt en 1976 [6]. Depuis, plus de trois cents articles ont été publiés sur le sujet — séries de patients ou, plus souvent, cas cliniques isolés.

L'épithéliopathie en plaques appartient au groupe des syndromes des taches blanches [1, 7-10] (cf. chapitre 41). Il s'agit d'une pathologie inflammatoire qui atteint essentiellement les sujets jeunes. Il n'existe pas de consensus concernant les critères diagnostiques de l'épithéliopathie en plaques. Le diagnostic est actuellement porté sur l'examen du fond d'œil et sur l'aspect angiographique. La physiopathologie de l'épithéliopathie en plaques reste un sujet débattu, où s'affrontent deux théories : celle d'une atteinte primitive au niveau de l'épithélium pigmentaire et celle d'une atteinte primitive au niveau de la choroïde. Le bénéfice des interventions thérapeutiques au cours de l'épithéliopathie en plaques n'est pas clairement établi, la corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs [11-13] n'ayant pas été évalués dans de grandes cohortes de patients ou dans des essais cliniques randomisés.

Épidémiologie

L'épithéliopathie en plaques est une pathologie de l'adulte jeune, avec un âge moyen de survenue de vingt-cinq ans [11, 14, 15], variant de sept ans [16] à soixante-six ans [17] ; 85 % des patients sont âgés entre seize et quarante ans ; 50 % des patients sont dans la troisième décennie. Il n'existe pas de prédominance liée au sexe [14, 18]. Les principales descriptions citées dans la littérature intéressent des patients caucasiens.

Il s'agit d'une pathologie relativement rare, les plus grandes séries rétrospectives incluant environ trente patients [11, 13, 19, 20]. Il n'existe pas de données épidémiologiques concernant l'incidence et la prévalence.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'épithéliopathie en plaques reste encore controversée. Dans sa description *princeps*, Gass suggérait une atteinte primitive inflammatoire de l'épithélium pigmentaire sur les arguments suivants : l'atteinte diffuse de l'épithélium pigmentaire, des lésions d'allure plate comparativement aux lésions des choroïdites focales, l'absence d'atteinte cicatricielle choroïdienne en phase de résolution [1]. Pour Gass, la visualisation de zones hypofluorescentes à l'angiographie fluorescéinique correspond à un effet « masque » des plaques. Actuellement la thèse d'une atteinte primitive choroïdienne occlusive est défendue sur la base des données angiographiques au vert d'indocyanine : la visualisation de vaisseaux choroïdiens dilatés au sein de ces zones hypofluorescentes est en faveur d'une anomalie de perfusion choroïdienne [21], ainsi que la visualisation de retards de perfusion choroïdienne et de zones de non-perfusion [22, 23]. Par ailleurs, l'association de l'épithéliopathie en plaques à des vascularites systémiques évoque un mécanisme inflammatoire vasculaire, probablement d'origine choroïdienne, notamment dans le cadre de vascularite nécrosante [24], vascularite cérébrale [25-30], maladie granulomateuse de Wegener [31] ou panartérite noueuse [32].

Une prédisposition immunitaire a été évoquée du fait d'un groupage HLA-B7 chez 40 % des sujets présentant une épithéliopathie en plaques (*versus* 16,6 % chez les témoins), et d'un groupage HLA-DR2 chez 56,7 % des sujets atteints (*versus* 28,2 % chez les témoins) [33].

Un processus inflammatoire secondaire à un syndrome infectieux est également évoqué dans l'épithéliopathie en plaques, puisqu'environ 30 % des patients présentent des prodromes à type de syndrome pseudogrippal et/ou des associations avec des infections bien caractérisées (notamment la maladie de Lyme et la tuberculose).

Par l'observation de cas d'épithéliopathie en plaques liés à des pathologies inflammatoires ou infectieuses, l'hypothèse d'un mécanisme semblable à une réaction d'hypersensibilité à un agent infectieux a été émise par Holt [6] et Park [34].

L'épithéliopathie en plaques

– Épidémiologie : adulte jeune, sans prédominance de sexe, avec pour prodromes un syndrome grippal dans un tiers des cas.
– Physiopathologie : mal connue ; atteinte primitive inflammatoire rétinienne ou choroïdienne.
– Signes fonctionnels : baisse d'acuité visuelle, photophobie, scotomes, micropsies et/ou métamorphopsies, le plus souvent de façon bilatérale.
– Signes cliniques : plaques multiples confluentes, multicycliques, du pôle postérieur, rétroéquatoriales, à bords bien délimités, de couleur crème, d'un quart à deux diamètres papillaires.
– Signes angiographiques :
  • angiographie fluorescéinique à la phase aiguë : hypofluorescence aux temps précoces, puis imprégnation progressive des plaques ;

• angiographie au vert d'indocyanine : hypofluorescence précoce et tardive.
– Signes OCT : augmentation de la réflectivité parfois associée à une augmentation de l'épaisseur des couches externes rétiniennes ou à un décollement séreux rétinien.
– Formes atypiques : possiblement associées à des pathologies inflammatoires ou infectieuses.
– Traitement : abstention thérapeutique dans les formes typiques sans pathologie systémique associée.
– Pronostic : favorable spontanément dans les formes typiques ; acuité visuelle menacée en cas de cicatrices atrophiques.

Sémiologie

SÉMIOLOGIE CLINIQUE

SIGNES FONCTIONNELS

À la phase aiguë, les patients sont amenés à consulter pour baisse d'acuité visuelle, photophobie, scotomes, micropsies et/ou métamorphopsies, le plus souvent de façon bilatérale.

À la phase cicatricielle, un déficit du champ visuel, une baisse d'acuité visuelle, une réduction de la sensibilité aux couleurs peuvent persister.

SIGNES PRODROMIQUES

Près d'un tiers des patients décrit des prodromes à type de myalgies, céphalées, atteinte des voies aériennes supérieures ou épisodes fébriles. Certains auteurs rapportent des épithéliopathies en plaques survenant dans les suites d'un syndrome viral récent [12, 13].

SIGNES D'EXAMEN CLINIQUE

Acuité visuelle

L'acuité visuelle moyenne initiale se situe à environ 3,5/10 [11], variant de « voit bouger la main » à 10/10 ; 90 % des yeux d'une série de cinquante-trois yeux présentant une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 8/10 [65]. Il n'existe pas d'atteinte du réflexe pupillaire afférent.

Près de 75 % des patients présentent une atteinte bilatérale [14]. L'atteinte n'est pas systématiquement bilatérale d'emblée, l'atteinte controlatérale étant parfois différée dans le temps.

Signes d'atteinte du segment antérieur

Le plus souvent, il n'existe pas d'inflammation de chambre antérieure. De façon anecdotique, une uvéite granulomateuse [31, 35] (deux cas) ou non granulomateuse [6, 36-38] (seize cas) est notée.

Signes d'atteinte du segment postérieur

L'épithéliopathie en plaques se définit par des plaques multiples, confluentes, multicycliques, du pôle postérieur au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde, ne dépassant pas l'équateur, aux bords bien délimités, de couleur crème (blanc-jaune) [1, 18] (fig. 38-1). Dans 66 % des cas, une atteinte maculaire est notée [39].

S'y associe une réaction inflammatoire vitréenne modérée dans environ 50 % des cas [18].

Des décollements séreux rétiniens sont parfois présents [36, 40, 41], rendant l'aspect clinique proche de celui décrit dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

D'autres signes inconstants ont été rapportés : œdème papillaire [41-43], vascularite rétinienne veineuse [41, 43, 44], néovascularisation prérétinienne [45], néovascularisation choroïdienne [46] ou occlusion de la veine centrale de la rétine compliquant l'atteinte initiale [47, 48].

SÉMIOLOGIE ANGIOGRAPHIQUE

ANGIOGRAPHIE FLUORESCÉINIQUE

À la phase aiguë (fig. 38-2a), l'angiographie fluorescéinique permet d'objectiver une hypofluorescence aux temps précoces en regard des plaques d'épithéliopathie, avec absence de visualisation du fond choroïdien, certains vaisseaux choroïdiens de taille intermédiaire pouvant toutefois être visualisés. Cette hypofluorescence précoce pourrait être liée à un effet « masque » des plaques situées au sein de l'épithélium pigmentaire et/ou à une hypoperfusion choroïdienne [11, 31]. Aux temps intermédiaires, il existe une imprégnation lente et progressive des lésions, qui ne débute pas par la périphérie des lésions — contrairement à ce qui est observé dans la choroïdite serpigineuse. Aux temps tardifs apparaît une hyperfluorescence inhomogène des plaques [1, 4].

En fonction des atteintes associées, des signes de vascularites [49], de papillite [41, 43], de décollement séreux rétinien [36, 40] seront visibles.

À la phase cicatricielle, il existe une hyperfluorescence par effet « fenêtre » dès les temps précoces, sans diffusion, secondaire à une atrophie des couches rétiniennes profondes et de l'épithélium pigmentaire [11, 50].

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

À la phase initiale de l'épithéliopathie en plaques, les plaques sont le siège d'une hypofluorescence précoce et tardive, évoquant une occlusion choriocapillaire [51-55] (fig. 38-2*b*). L'atteinte est focale, avec des taches de taille moyenne à petite, confluentes [54]. Le nombre de taches est plus important que celui noté sur l'angiographie fluorescéinique.

À la phase cicatricielle, l'angiographie au vert d'indocyanine objective une disparition des taches [53, 54, 56, 57] et/ou une hypofluorescence persistante d'autres taches, concernant une surface moins importante qu'initialement [51, 53, 54, 57, 58].

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

En OCT (fig. 38-3), une augmentation de la réflectivité des couches externes rétiniennes [18, 40, 56, 59, 60] a été décrite, avec épaississement inconstant de la rétine en regard des plaques.

Une interruption focale de la troisième ligne (jonction article interne et article externe des photorécepteurs) est également notée [18, 61]. Un décollement séreux rétinien peut être visualisé [36, 40].

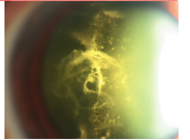
À la phase cicatricielle, une interruption focale de la troisième ligne, un amincissement des couches rétiniennes nucléaires externes, une hyper-réflectivité des couches externes par atrophie de l'épithélium pigmentaire doivent être recherchés [18].

CHAMP VISUEL

À la phase aiguë, les altérations du champ visuel sont de deux types :

– celles en rapport avec les plaques d'épithéliopathie, réalisant des scotomes relatifs centraux et paracentraux [62-65] dus à l'atteinte des photorécepteurs et à la réduction de densité des cônes [66, 67] ;

– celles en rapport avec l'atteinte inflammatoire vasculaire cérébrale parfois associée, sous la forme de quadranopsies [26] et hémianopsies latérales homonymes [27].



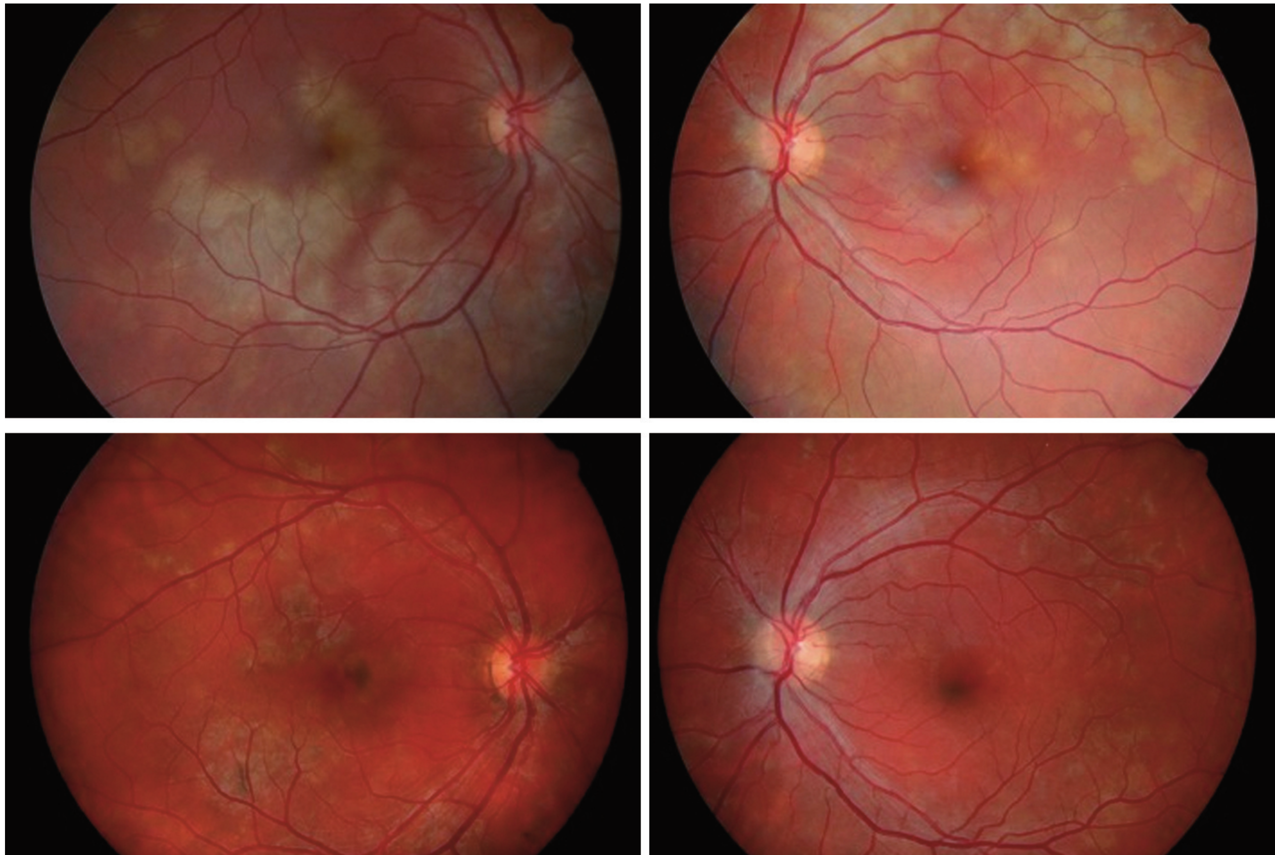


Fig. 38-1 ***Fond d'œil d'une patiente présentant une épithéliopathie en plaques.*** **a.** *À la phase aiguë, présence de plaques typiques polycycliques, blanc crème, profondes et au pôle postérieur, bilatérales.* **b.** *À un mois.*

Le champ visuel peut également être normal [63].

À la phase cicatricielle, la majorité des scotomes ne sont plus retrouvés [64], mais cette récupération campimétrique est longue et parfois incomplète [67].

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

L'électro-oculogramme (EOG) et l'électrorétinogramme (ERG) peuvent être normaux ou montrer des altérations peu importantes [1, 4, 68]. Ainsi, le rapport d'Arden de l'EOG peut être altéré, notamment par anomalie de l'adaptation à l'obscurité [64], et l'ERG peut montrer des anomalies de l'onde b [64].

Diagnostic différentiel

La présence de taches blanches au fond d'œil doit faire évoquer certains diagnostics rapportés dans le tableau 38-I : choroïdites multifocales, rétinochoroïdopathie de type *birdshot*, syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS), épithéliite rétinienne aiguë, choroïdite serpigineuse, choroïdopathie punctiforme interne (PIC).

Bilan étiologique

L'épithéliopathie en plaques est une pathologie le plus souvent limitée à l'œil, bien que de nombreuses associations aient été rapportées dans un contexte d'atteinte systémique :

– post-vaccination anti-méningocoque C [69] ou anti-hépatite B [70, 71] ;

– atteinte rénale : carcinome rénal [72], néphrite aiguë [37] ;

– vascularite systémique nécrosante [24], granulomatose de Wegener [31], panartérite noueuse [32] ;

– colite ulcérante [73] ;

– infection : oreillons [74], streptocoque A [75], adénovirus [76], maladie de Lyme [77, 78], infection tuberculeuse [15, 79] ;

– autres maladies auto-immunes : arthrite rhumatoïde juvénile [80], thyroïdite [81], maladie de Basedow [82] ;

– pathologie neurologique : vascularite cérébrale [12, 25-28, 30, 83-85], thrombose du sinus caverneux [86], infarctus du tronc cérébral [87], méningoencéphalite [88].

Le bilan d'un patient atteint d'épithéliopathie en plaques peut inclure en première intention :

– examens ophtalmologiques : angiographie fluorescéinique et au vert d'indocyanine, champ visuel 30/2 SITA-standard, vision des couleurs ;

– examens biologiques : numération-formule sanguine, vitesse de sédimentation, CRP, électrophorèse des protéines sériques, ANCA, facteur antinucléaire, test de production d'interféron γ (*TSPOT-TB* ou *QuantiFERON*, pour la tuberculose), test au latex, Waaler-Rose, intradermoréaction (10 UI de tuberculine), sérologies de Lyme ;

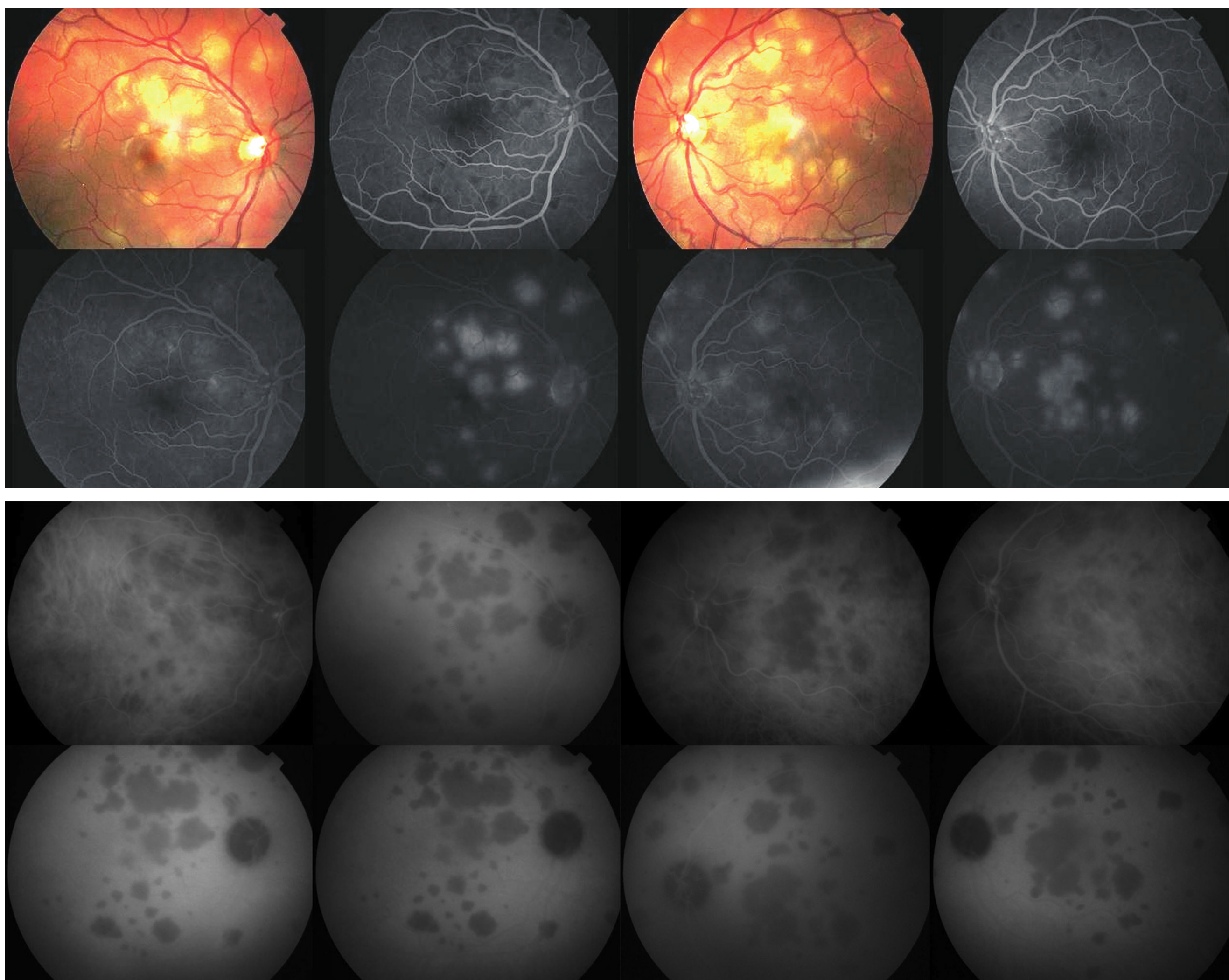


Fig. 38-2 ***Aspects angiographiques à la phase aiguë d'un patient présentant une épithéliopathie en plaques bilatérale.*** *(a/b)*
a. *Rétinophotographie couleur et angiographie à la fluorescéine (temps : 1 minute, 4 minutes et 10 minutes). L'angiographie à la fluorescéine montre une hypofluorescence des lésions au temps précoce, une imprégnation des lésions au temps intermédiaire puis une hyperfluorescence inhomogène des plaques au temps tardif.* ***b.*** *Angiographie au vert d'indocyanine (temps : 1 minute, 4 minutes, 8 minutes, 20 minutes). Noter l'hypofluorescence aux temps précoces et tardifs des plaques d'épithéliopathie. Les lésions paraissent mieux délimitées aux temps tardifs. Les lésions sont plus nombreuses en angiographie au vert d'indocyanine qu'en angiographie à la fluorescéine.*

– ponction lombaire : recherche d'une hyperprotéinorachie et d'une pléiocytose ;
– imagerie : IRM cérébrale et scanner thoracique.

Traitement

La corticothérapie générale sera volontiers proposée dans les formes associées à des vascularites cérébrales [24], à des décollements séreux de l'épithélium pigmentaire, des papillites, des vascularites rétiniennes [41] ou lors de récidives [15]. Une corticothérapie locorégionale peut être également discutée. En cas de vascularite cérébrale associée, des traitements immunosuppresseurs peuvent être adjoints à la corticothérapie (cyclophosphamide et azathioprine) [12].

Dans les formes non sévères, non compliquées, il n'existe pas de consensus concernant le traitement, de nombreuses observations d'amélioration spontanée ayant été rapportées : l'abstention thérapeutique sous couvert d'une surveillance clinique semble être l'attitude la plus légitime.

En cas de facteurs de risque de tuberculose latente — contage tuberculeux, antécédent de tuberculose traitée ou non, intradermoréaction à la tuberculine de 10 mm ou plus chez un patient vacciné ou 5 mm ou plus chez un patient non vacciné, et test *TSPOT-TB* ou *QuantiFERON* positif —, un traitement antituberculeux doit être discuté sous la forme d'une quadrithérapie (rifampicine, isionazide, pyrazinamide, éthambutol) pendant deux mois suivie d'une bithérapie (rifampicine, isionazide) pendant quatre mois [15, 79].

Évolution, pronostic

Habituellement, l'épithéliopathie en plaques se caractérise par une poussée unique, bien que des récidives aient été décrites, survenant alors le plus souvent dans les six premiers mois après la première poussée [65, 89, 90]. Les récidives peuvent survenir en zone

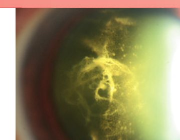


Tableau 38-I – Caractéristiques cliniques et angiographiques des principaux diagnostics différentiels de l'épithéliopathie en plaques.

Pathologie	Terrain	Clinique	Angiographie à la fluorescéine (lésions actives)	Angiographie au vert d'indocyanine (lésions actives)	Évolution, traitement
Épithéliopathie en plaques	Adulte jeune 80 % bilatérale	Plaques au pôle postérieur, rétroéquatorial Taille : 1/8 à 2 DP Parfois confluentes	Hypofluorescence précoce Hyperfluorescence intermédiaire et tardive, débutant au centre	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive Lésions plus nombreuses qu'en angiographie à la fluorescéine	Régression Bon pronostic Abstention ou corticothérapie
Rétinochoroïdopathie de type *birdshot*	Adulte 40-50 ans 100 % bilatérale HLA-A29	Lésions souvent nasales Taille moyenne : 1/2 DP Hyalite, œdème maculaire et/ou papillaire, vascularite rétinienne	Hypofluorescence précoce des taches récentes ou isofluorescence (taches silencieuses) Hyperfluorescence tardive Hyperfluorescence papillaire Vascularite rétinienne	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Récidives Corticothérapie Immunosuppresseur (ciclosporine)
Choroïdite multifocale	80 % femme 80 % bilatérale Myopie modérée	Lésions petites : 50 à 300 µm Hyalite : 80-100 % Décollements séreux rétiniens fréquents Œdème papillaire Atrophie de l'épithélium pigmentaire péripapillaire : 30 % Atteinte du champ visuel temporal : 50 % Élargissement de la tache aveugle	Hypofluorescence précoce Hyperfluorescence tardive (*hot spots*, rétention)	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive Lésions plus nombreuses qu'en angiographie à la fluorescéine	Récidives fréquentes Néovascularisation sous-rétinienne : 30 % Œdème maculaire cystoïde Pronostic plutôt péjoratif
Épithéliite rétinienne aiguë	66 % homme jeune 60 % unilatérale	Lésions petites : 50 à 100 µm À centre pigmenté	Hyperfluorescence précoce Hyperfluorescence tardive	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Peu de récidive Abstention thérapeutique
Syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS)	75 % femme jeune 100 % unilatéral Myope	Baisse brutale de l'acuité visuelle Photopsies Taille : 100 à 200 µm Atteinte du champ visuel (scotome central)	Hyperfluorescence précoce Hyperfluorescence tardive (*staining*)	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Régression en 2-3 mois Bon pronostic Abstention thérapeutique
Choroïdite serpigineuse	Adulte mature 100 % bilatérale	Atteinte initiale péripapillaire	Hypofluorescence précoce Hyperfluorescence tardive de début périphérique	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Récidives
Choriorétinite en plaques (*relentless placoid chorioretinitis*)	Homme jeune Bilatérale	Atteinte périphérique puis au pôle postérieur Association de lésions récentes à des lésions anciennes Nombreuses lésions	Hypofluorescence précoce Hyperfluorescence tardive	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Évolution sur plusieurs mois Récidives fréquentes Cicatrices maculaires
Choroïdopathie ponctuée interne	Femme jeune Unilatérale Myope	2 à 6 lésions de 100 à 300 µm Limité au pôle postérieur Absence de hyalite Scotome et photopsies	Hyperfluorescence précoce Hyperfluorescence tardive	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Absence de récurrences Néovascularisation sous-rétinienne : 30 % Pronostic plutôt favorable
Maculopathie persistante en plaque (*persistent placoid maculopathy*)	Caucasiens Âge moyen Bilatérale symétrique	Acuité visuelle peu perturbée Lésions en plaques périfovéolaires sans atteinte péripapillaire	Hypofluorescence précoce Isofluorescence partielle	Hypofluorescence précoce Hypofluorescence tardive	Évolution : altération de l'épithélium pigmentaire Absence de récurrence Néovascularisation sous-rétinienne : 90 %

DP, diamètre papillaire.

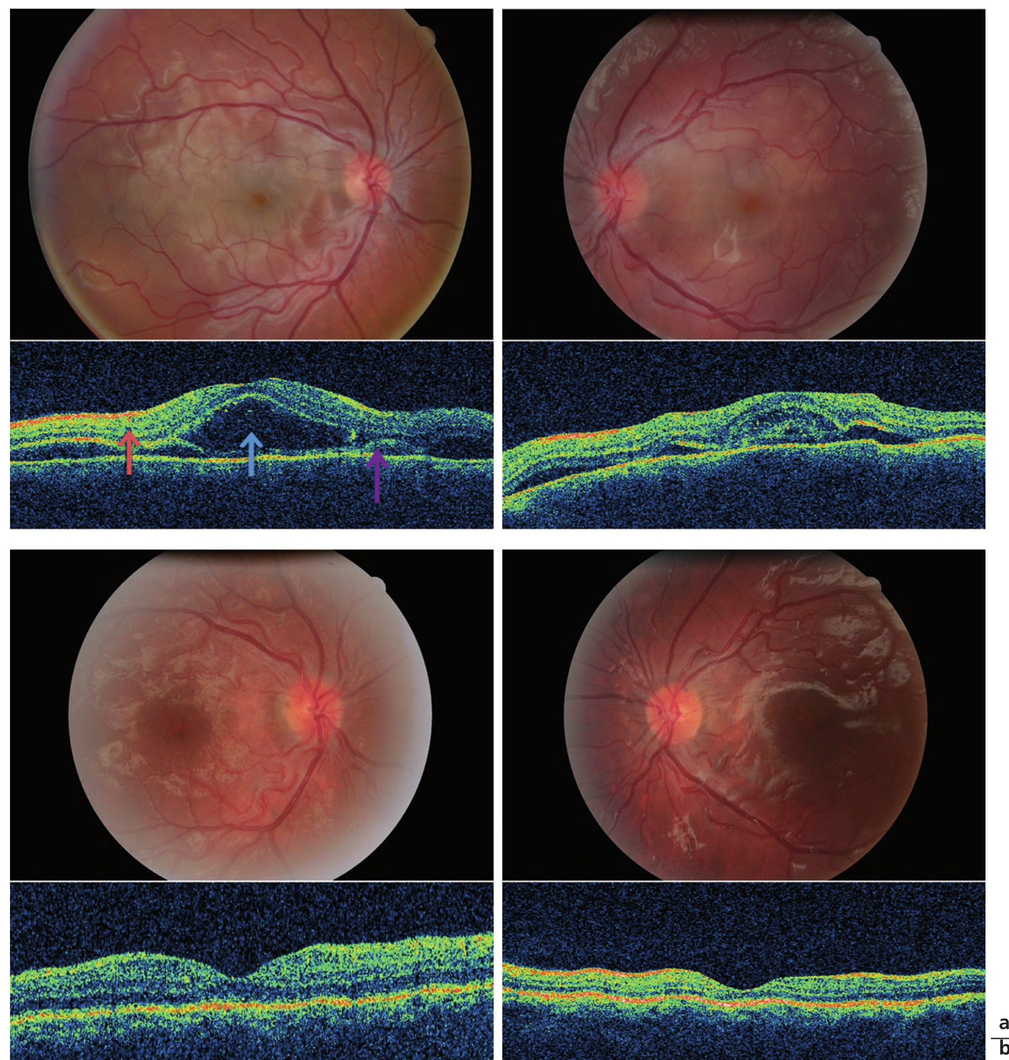


Fig. 38-1 ***Aspects en tomographie en cohérence optique (OCT3) et rétinophotographie d'une patiente atteinte d'épithéliopathie en plaques.*** **a.** *À la phase initiale, les lésions du fond d'œil sont responsables d'un décollement séreux rétinien, de zones hyporéflectives des couches externes de la rétine (flèche bleue), d'épaississement des couches externes rétiniennes (flèche rouge) et d'interruptions focales de la troisième ligne (jonction article externe et interne des photorécepteurs) (flèche violette).* **b.** *À un mois, on constate une normalisation de l'OCT ; seule une interruption focale de la troisième ligne persiste.*

de rétine saine ou de façon adjacente aux anciennes plaques. Lors de récidive, le diagnostic d'épithéliopathie en plaques doit être repensé et les diagnostics différentiels envisagés.

Dans la majorité des cas, une régression rapide des lésions du fond d'œil est notée en dix jours, avec restitution plus lente de l'acuité visuelle (environ six mois).

Il persiste habituellement des lésions cicatricielles bien délimitées, avec pigmentation, dépigmentation et atrophie des couches externes rétiniennes et de l'épithélium pigmentaire. Des modifications de l'épithélium pigmentaire peuvent survenir secondairement.

Le pronostic fonctionnel de l'épithéliopathie en plaques est le plus souvent favorable : Williams retrouve une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 6,5/10 pour 95 % des yeux (*n* = 18) [91] ; dans une série de vingt-huit patients (cinquante-trois yeux) de Wolf, 91 % des yeux présentent une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 8/10 (moyenne de suivi de huit ans) [65]. Bien que dans certains cas une atrophie choroïdienne et de l'épithélium pigmentaire [92] puisse être responsable de mauvaise acuité visuelle finale, inférieure à 1/10 dans 2 % à 11 % des cas [13, 65, 93], la majorité des patients atteints d'épithéliopathie en plaques présente un pronostic favorable.

Bibliographie

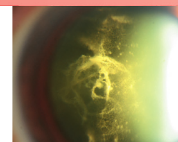
[1] Gass JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1968, *80* : 177-185.

[2] Maumenee AE. Clinical entities in « uveitis ». An approach to the study of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1970, *69* : 1-27.

[3] Van Buskirk EM, Lessell S, Friedman E. Pigmentary epitheliopathy and erythema nodosum. *Arch Ophthalmol* 1971, *85* : 369-372.

[4] Deutman AF, Oosterhuis JA, Boen-Tan TN *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. Pigment epitheliopathy of choriocapillaritis? *Br J Ophthalmol* 1972, *56* : 863-874.

[5] Bird AC, Hamilton AM. Placoid pigment epitheliopathy. Presenting with bilateral serous retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 1972, *56* : 881-886.



[6] Holt WS, Regan CD, Trempe C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1976, *81* : 403-412.
[7] Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL *et al*. The white dot syndromes. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 538-550.
[8] Matsumoto Y, Haen SP, Spaide RF. The white dot syndromes. *Compr Ophthalmol Update* 2007, *8* : 179-200.
[9] Gobel W. [White dot syndrome.] *Ophthalmologe* 2008, *105* : 91-109.
[10] Verougstraete C. White spots syndromes. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001, *279* : 67-78.
[11] Bures-Jelstrup A, Adan A, Casaroli-Marano R. [Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. Study of 16 cases.] *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007, *82* : 291-297.
[12] O'Halloran HS, Berger JR, Lee WB *et al*. Acute multifocal placoid pigment epitheliopathy and central nervous system involvement : nine new cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 2001, *108* : 861-868.
[13] Roberts TV, Mitchell P. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy: a long-term study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997, *25* : 277-281.
[14] Jones BE, Jampol LM, Yannuzzi LA *et al*. Relentless placoid chorioretinitis: A new entity or an unusual variant of serpiginous chorioretinitis? *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 931-938.
[15] Teyssot N, Bodaghi B, Cassoux N *et al*. Épithéliopathies en plaques, choroïdites serpigineuses et multifocales : analyse étiologique et prise en charge thérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 510-518.
[16] Mensah E, Vafidis GC. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy in a 7-year-old girl. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002, *39* : 239-241.
[17] Damato BE, Nanjiani M, Foulds WS. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. A follow up study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983, *103* : 517-522.
[18] Scheufele TA, Witkin AJ, Schocket LS *et al*. Photoreceptor atrophy in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy demonstrated by optical coherence tomography. *Retina* 2005, *25* : 1109-1112.
[19] Matsuo T. Eye manifestations in patients with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: case series and literature review. *Jpn J Ophthalmol* 2007, *51* : 131-138.
[20] Wright BE, Bird AC, Hamilton AM. Placoid pigment epitheliopathy and Harada's disease. *Br J Ophthalmol* 1978, *62* : 609-621.
[21] Jones NP. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 384-389.
[22] Dhaliwal RS, Maguire AM, Flower RW *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. An indocyanine green angiographic study. *Retina* 1993, *13* : 317-325.
[23] Park D, Schatz H, McDonald HR *et al*. Indocyanine green angiography of acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1877-1883.
[24] Hsu CT, Harlan JB, Goldberg MF *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with a systemic necrotizing vasculitis. *Retina* 2003, *23* : 64-68.
[25] De Vries JJ, den Dunnen WF, Timmerman EA *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with cerebral vasculitis: a multisystem granulomatous disease. *Arch Ophthalmol* 2006, *124* : 910-913.
[26] Engelinus F, Rasquin F, Blecic S *et al*. [Placoid pigment epitheliopathy and cerebral vasculitis: a clinical case.] *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999, *274* : 41-46.
[27] Sigelman J, Behrens M, Hilal S. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with cerebral vasculitis and homonymous hemianopia. *Am J Ophthalmol* 1979, *88* : 919-924.
[28] Smith CH, Savino PJ, Beck RW *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and cerebral vasculitis. *Arch Neurol* 1983, *40* : 48-50.
[29] Watanabe A, Ishii R, Hirano K *et al*. Central diabetes insipidus caused by nonspecific chronic inflammation of the hypothalamus: case report. *Surg Neurol* 1994, *42* : 70-73.
[30] Wilson CA, Choromokos EA, Sheppard R. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and cerebral vasculitis. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 796-800.
[31] Chiquet C, Lumbroso L, Denis Pc *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with Wegener's granulomatosis. *Retina* 1999, *19* : 309-313.
[32] Pinto Ferreira F, Faria A, Ganhao F. Périartérite noueuse avec atteinte initiale oculaire. *J Fr Ophtalmol* 1995, *18* : 788-793.
[33] Wolf MD, Folk JC, Panknen CA *et al*. HLA-B7 and HLA-DR2 antigens and acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1990, *108* : 698-700.
[34] Park D, Schatz H, McDonald HR *et al*. Acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy: a theory of pathogenesis. *Retina* 1995, *15* : 351-352.
[35] Alvi NP, Fishman GA. Granulomatous anterior uveitis presenting with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Doc Ophthalmol* 1995, *89* : 347-353.
[36] Celis Sanchez J, Gonzalez Del Valle F, Alonso Martinez I *et al*. [Bilateral serous retinal detachments in acute posterior multifocal placoid pigmentous epitheliopathy.] *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001, *76* : 679-682.
[37] Laatikainen LT, Immonen IJ. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy in connection with acute nephritis. *Retina* 1988, *8* : 122-124.
[38] Lowes M. Placoid pigment epitheliopathy presenting as an anterior uveitis. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977, *55* : 800-806.
[39] Pagliarini S, Piguet B, Ffytche TJ *et al*. Foveal involvement and lack of visual recovery in APMPPE associated with uncommon features. *Eye* 1995, *9* : 42-47.
[40] Garg S, Jampol L-M. Macular serous detachment in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Retina* 2004, *24* : 650-651.
[41] Vedantham V, Ramasamy K. Atypical manifestations of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Indian J Ophthalmol* 2006, *54* : 49-52.
[42] Frohman LP, Klug R, Bielory L *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with unilateral retinal lesions and bilateral disk edema. *Am J Ophthalmol* 1987, *104* : 548-550.
[43] Abu El-Asrar AM, Aljazairy AH. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with retinal vasculitis and papillitis. *Eye* 2002, *16* : 642-644.
[44] Isashiki M, Koide H, Yamashita T *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with diffuse retinal vasculitis and late haemorrhagic macular detachment. *Br J Ophthalmol* 1986, *70* : 255-259.
[45] Espinasse-Berrod MA, Gotte D, Parent de Curzon H *et al*. Un cas d'épithéliopathie en plaques associé à des néovaisseaux sous-rétiniens. *J Fr Ophtalmol* 1988, *11* : 191-194.
[46] Bowie EM, Sletten KR, Kayser DL *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and choroidal neovascularization. *Retina* 2005, *25* : 362-364.
[47] Allee SD, Marks SJ. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with bilateral central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 309-312.
[48] Charteris DG, Khanna V, Dhillon B. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy complicated by central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1989, *73* : 765-768.
[49] Hedges TR 3rd, Sinclair SH, Gragoudas ES. Evidence for vasculitis in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Ann Ophthalmol* 1979, *11* : 539-542.
[50] Deutman AF. Acute multifocal ischaemic choroidopathy and the choriocapillaris. *Int Ophthalmol* 1983, *6* : 155-160.
[51] Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2003, *110* : 15-21.
[52] Bouchenaki N, Cimino L, Auer C *et al*. [Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002, *219* : 243-249.
[53] Howe LJ, Woon H, Graham EM *et al*. Choroidal hypoperfusion in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. An indocyanine green angiography study. *Ophthalmology* 1995, *102* : 790-798.

[54] Herbort C-P, Bodaghi B, Lehoang P. Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies oculaires inflammatoires : principes, interprétation schématique, sémiologie et intérêt clinique. *J Fr Ophtalmol* 2001, *24* : 423-447.

[55] Herbort C-P, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology* 1998, *105* : 432-440.

[56] Lofoco G, Ciucci F, Bardocci A *et al*. Optical coherence tomography findings in a case of acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy (AMPPPE). *Eur J Ophthalmol* 2005, *15* : 143-147.

[57] Yuzawa M, Kawamura A, Matsui M. Indocyanine green video angiographic findings in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994, *72* : 128-133.

[58] Uyama M, Matsunaga H, Matsubara T *et al*. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina* 1999, *19* : 12-21.

[59] Lim LL, Watzke RC, Lauer AK *et al*. Ocular coherence tomography in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006, *34* : 810-812.

[60] Souka AA, Hillenkamp J, Gora F *et al*. Correlation between optical coherence tomography and autofluorescence in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 1219-1223.

[61] Tonini M, Monnet D, Brezin A. Optical coherence tomography in untreated patients with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. ARVO 2009.

[62] Autzen T, Faurschou S. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986, *64* : 267-270.

[63] Ryan SJ, Maumenee AE. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1972, *74* : 1066-1074.

[64] Smith VC, Pokorny J, Ernest JT *et al*. Visual function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1978, *85* : 192-199.

[65] Wolf MD, Alward WL, Folk JC. Long-term visual function in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 800-803.

[66] Hansen RM, Fulton AB. Cone pigments in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1981, *91* : 465-468.

[67] Keunen JE, Van Meel GJ, Van Norren D *et al*. Retinal densitometry in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989, *30* : 1515-1521.

[68] Fishman GA, Rabb MF, Kaplan J. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1974, *92* : 173-177.

[69] Yang DS, Hilford DJ, Conrad D. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after meningococcal C conjugate vaccine. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, *33* : 219-221.

[70] Bourges J-L, Pisella P-J, Laurens C *et al*. Épithéliopathie en plaques et vaccination anti-hépatite B. *J Fr Ophtalmol* 1998, *21* : 696-700.

[71] Brezin AP, Massin-Korobelnik P, Boudin M *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 297-300.

[72] Parmeggiani F, Costagliola C, D'Angelo S *et al*. Clear cell renal cell carcinoma associated with bilateral atypical acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Oncology* 2004, *66* : 502-509.

[73] Di Crecchio L, Parodi MB, Saviano S *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and ulcerative colitis: a possible association. *Acta Ophthalmol Scand* 2001, *79* : 319-321.

[74] Borruat F-X, Piguet B, Herbort C-P. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy following mumps. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 189-193.

[75] Lowder CY, Foster RE, Gordon SM *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after acute group A streptococcal infection. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 115-117.

[76] Thomson SP, Roxburgh ST. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with adenovirus infection. *Eye* 2003, *17* : 542-544.

[77] Tonjes W, Mielke U, Schmidt HJ *et al*. [Acute multifocal placoid pigment epitheliopathy with inflammatory CSF findings. A special form of borreliosis?] *Dtsch Med Wochenschr* 1989, *114* : 793-795.

[78] Wolf MD, Folk JC, Nelson JA *et al*. Acute, posterior, multifocal, placoid, pigment epitheliopathy and Lyme disease. *Arch Ophthalmol* 1992, *110* : 750.

[79] Anderson K, Patel KR, Webb L *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with pulmonary tuberculosis. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 186.

[80] Bridges WJ, Saadeh C, Gerald R. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy in a patient with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: treatment with cyclosporin A and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995, *38* : 446-447.

[81] Jacklin HN. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and thyroiditis. *Arch Ophthalmol* 1977, *95* : 995-997.

[82] Ruiz Vinals AT, Buil Calvo JA, Martinez Giralto O *et al*. [Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with Graves-Basedow's disease.] *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002, *77* : 381-384.

[83] Weinstein JM, Bresnick GH, Bell CL *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with cerebral vasculitis. *J Clin Neuroophthalmol* 1988, *8* : 195-201.

[84] Bugnone AN, Hartker F, Shapiro M *et al*. Acute and chronic brain infarcts on MR imaging in a 20-year-old woman with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Neuroradiol* 2006, *27* : 67-69.

[85] Stoll G, Reiners K, Schwartz A *et al*. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with cerebral involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, *54* : 77-79.

[86] Kline DC, Vitale A, Warner JE. Acute multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with cavernous sinus thrombosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 443-446.

[87] Bewermeyer H, Nelles G, Huber M *et al*. Pontine infarction in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *J Neurol* 1993, *241* : 22-26.

[88] Kersten DH, Lessell S, Carlow TJ. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and late-onset meningo-encephalitis. *Ophthalmology* 1987, *94* : 393-396.

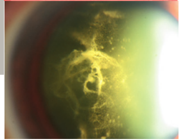
[89] Saraux H, Pelosse B. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. A long-term follow-up. *Ophthalmologica* 1987, *194* : 161-163.

[90] Lyness AL, Bird AC. Recurrences of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1984, *98* : 203-207.

[91] Williams DF, Mieler WF. Long-term follow-up of acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy. *Br J Ophthalmol* 1989, *73* : 985-990.

[92] Ducos de Lahitte G, Fajnkuchen F, Giraud C *et al*. Épithéliopathie en plaques et mauvais pronostic visuel : à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 2004, *27* : 617-622.

[93] Vianna R, Van Egmond J, Priem H *et al*. Natural history and visual outcome in patients with APMPPE. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1993, *248* : 73-76.



Chapitre 39

Choroïdite serpigineuse

K. Palombi, J.-P. Romanet, Ch. Chiquet

La choroïdite serpigineuse est une affection inflammatoire rare, multifocale, chronique, récidivante, intéressant l'épithélium pigmentaire rétinien, la choriocapillaire et la choroïde. Les lésions se développent typiquement près du nerf optique et s'étendent lors des récurrences de façon pseudopoïdale, ou « en serpent » — d'où le qualificatif de « serpigineuse ». Ces épisodes inflammatoires disparaissent en six à dix semaines en laissant place à une cicatrice choriorétinienne. La récidive apparaît après plusieurs mois ou années en bordure de cicatrice. L'étiologie exacte de la choroïdite serpigineuse reste méconnue et les stratégies thérapeutiques mal définies.

Épidémiologie

La choroïdite serpigineuse est rare, représentant moins de 5 % des uvéites [1-3], hormis en Inde où cette pathologie représenterait 19 % des uvéites postérieures [4, 5]. La maladie peut survenir entre vingt et soixante-dix ans, avec un âge moyen de quarante ans [4, 6, 7, 8]. Il n'existe le plus souvent aucune prépondérance liée au sexe [6-10] ni de prédilection familiale ou ethnique [5, 11, 12]. Selon une étude finlandaise, les patients atteints de choroïdite serpigineuse présentent une prévalence plus importante du HLA-B7 (54,5 %) comparativement à la population générale (24,3 %) [13].

Anatomopathologie

Deux équipes ont pu réaliser une étude anatomopathologique *post mortem* des yeux de patients atteints de choroïdite serpigineuse, montrant la participation de l'inflammation au sein des lésions choroïdiennes. Wu a ainsi décrit une infiltration lymphocytaire diffuse et focale au sein de la choroïde avec, fréquemment, d'importants agrégats de lymphocytes à la limite des lésions [14]. La choroïdite proprement dite était associée à la perte de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la couche des photorécepteurs. La bordure de la plupart des lésions présentait une hyperplasie variable de l'épithélium pigmentaire associée à des altérations de la membrane de Bruch, au travers desquelles s'insinuait un tissu fibreux cicatriciel. En dessous de ces lésions épithéliales, la choriocapillaire apparaissait acellulaire. Gass a également montré l'existence d'une infiltration lymphocytaire sous-jacente aux zones d'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire de la rétine [15].

Physiopathologie

L'origine exacte de la maladie demeure encore inconnue, bien que de nombreuses hypothèses (infectieuse, inflammatoire, vasculaire) aient été émises.

Hypothèse infectieuse

Plusieurs agents infectieux ont été incriminés comme pouvant être à l'origine de la maladie : la tuberculose, une infection à *herpes simplex virus* (HSV), à virus de la varicelle et du zona (VZV) et, plus récemment, une infection candidosique. Une forte incidence de positivité au test à la tuberculine a été retrouvée dans les années soixante-dix dans des cohortes de patients [6, 16]. Plus récemment, des lésions proches de la choroïdite serpigineuse ont été décrites chez des patients atteints de tuberculose présumée (intradermoréaction à la tuberculine positive, lésions radiographiques, parfois PCR positive dans l'humeur aqueuse, bonne réponse au traitement anti-inflammatoire et antituberculeux) [17]. Le contact avec un antigène tuberculeux, mis en évidence par la production d'interféron γ par les lymphocytes (tests TSPOT-TB ou QuantiFERON), est également rapporté chez 52 % des patients atteints de choroïdite serpigineuse [18].

Gass a rapporté un cas de choroïdite serpigineuse faisant suite à une infection zostérienne [15] et Priya a retrouvé la présence du génome d'HSV ou de VZV dans l'humeur aqueuse par PCR chez six patients sur neuf [19]. Une PCR positive pour HSV ou VZV était notée chez cinq patients sur soixante-dix (7 %) dans une série plus récente [4]. En revanche, une étude histologique *post mortem* d'un œil atteint de choroïdite serpigineuse a démontré l'absence d'ADN viral d'HSV, de VZV, du virus d'Epstein-Barr et du cytomégalovirus au sein de l'infiltrat lymphocytaire [20].

Enfin, une étude récente montre qu'une infection fongique (*Candida*) peut être décelée chez des patients atteints de choroïdite serpigineuse, avec présence d'anticorps spécifiques, d'antigènes fongiques et du génome fongique (PCR quantitative) sanguins [21].

La difficulté d'interprétation de ces données est liée au nombre limité de patients inclus, à l'absence fréquente de groupe contrôle et aux disparités géographiques : les corrélations retrouvées ne sont pas nécessairement synonymes de relation causale.

Hypothèse inflammatoire, autoimmune

La présence d'infiltration lymphocytaire au niveau des lésions de choroïdite serpigineuse et de leurs bords [14] est en faveur d'un processus inflammatoire. Ceci est conforté par l'association à une inflammation de la choriocapillaire (suggérée en angiographie au

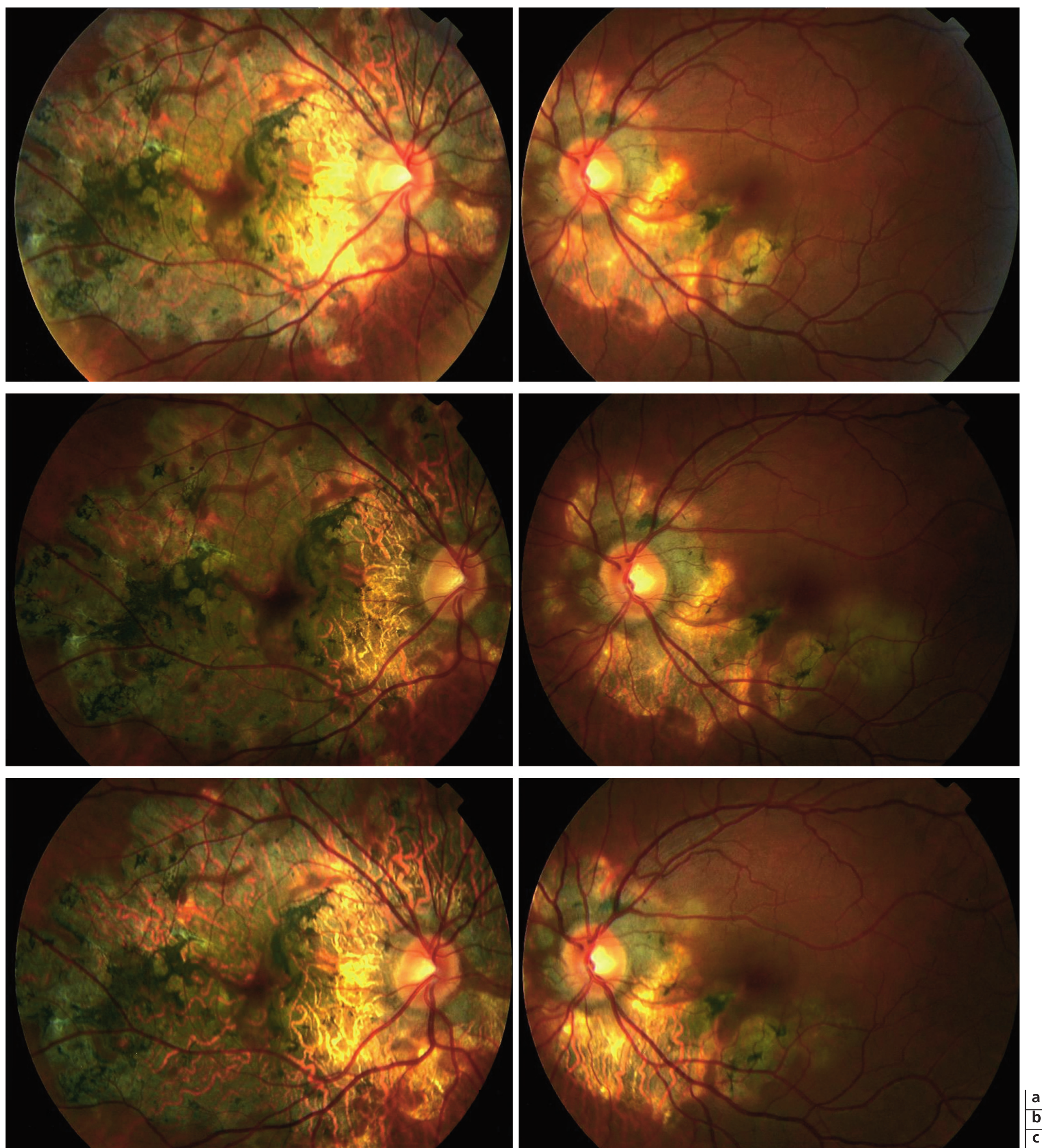
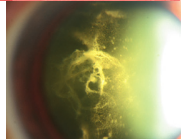


Fig. 39-1 ***Clichés couleur d'une forme bilatérale de choroïdite serpigineuse et son évolution dans le temps.*** **a.** *Aspect cicatriciel choriorétinien de forme pseudopoïdale péripapillaire.* **b.** *Œil droit : stabilité. Œil gauche : récidive avec foyer blanc grisâtre au-dessus de l'arcade temporale inférieure.* **c.** *Œil droit : apparition d'une nouvelle cicatrice choriorétinienne nasale inférieure. Œil gauche : cicatrisation du foyer temporal inférieur et apparition d'une récidive en temporal supérieur de la papille.*

vert d'indocyanine et autofluorescence) [22, 23] et, parfois, à une inflammation extrachoroïdienne, telle qu'une uvéite antérieure, une vascularite rétinienne, une papillite ou une hyalite. Par ailleurs, il existe une sensibilisation importante des sujets atteints de choroïdite serpigineuse à l'antigène rétinien soluble (Ag-S) bovin [24].

Au total, la réaction inflammatoire non spécifique primitivement localisée à la choroïde conduirait à la destruction de la choriocapillaire, entraînant une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien et des photorécepteurs. Ceci a amené à envisager l'hypothèse où l'occlusion vasculaire choroïdienne représenterait la phase terminale de ces processus inflammatoires [25].



HYPOTHÈSE VASCULAIRE

Sur le plan anatomique, l'atteinte peut correspondre à une occlusion des artères ciliaires courtes, peu nombreuses, de calibre réduit. Leur disposition péri-optique pourrait correspondre topographiquement avec les lésions rencontrées dans la choroïdite serpigineuse [26, 27].

Sur le plan angiographique, l'hypofluorescence des lésions anciennes laissant apparaître la fluorescence des gros vaisseaux choroïdiens montre l'occlusion de la choriocapillaire. Par ailleurs, la disparition du liseré hyperfluorescent lors d'une récidive semble également correspondre à une atteinte de la choriocapillaire.

Enfin, l'élévation du complexe facteur VIII/facteur de von Willebrand — également notée dans d'autres maladies vasculaires, telles que la sclérodermie, la maladie de Raynaud et l'artérite de Horton — a été rapportée chez huit sujets atteints de choroïdite serpigineuse [28].

Signes cliniques

FONCTION VISUELLE

Les patients présentent initialement un scotome central ou cæco-central et/ou une baisse de l'acuité visuelle, parfois des métamorphopsies. La maladie reste longtemps asymptomatique jusqu'à l'atteinte maculaire ou la détérioration importante du champ visuel. Aussi la choroïdite serpigineuse est-elle couramment découverte à un stade relativement évolué de la maladie. La perte d'acuité visuelle est directement liée à la proximité de la lésion vis-à-vis de la fovéa ; des récupérations incomplètes peuvent survenir après résolution d'une lésion parafovéolaire. Au fil des récurrences, plus de 75 % des patients présentent une baisse d'acuité visuelle dans un œil ou les deux yeux, avec une acuité visuelle finale inférieure à 1/10 chez plus de 25 % des patients malgré le traitement [10]. L'examen à la grille d'Amsler permet de relever les scotomes correspondant aux zones rétiniennes atteintes.

EXAMEN BIOMICROSCOPIQUE

La chambre antérieure est le plus souvent calme, bien que quelques cas d'uvéite antérieure non granulomateuse aient été décrits [4, 29, 30].

Au fond d'œil, l'aspect pendant les premières semaines d'évolution est celui d'une lésion à contours géographiques, bien délimitée mais souvent irrégulière, correspondant à une décoloration gris blanchâtre de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette lésion est située dans la région péripapillaire (80 % des cas) et évolue en « serpentin » de façon centrifuge. La rétine sus-jacente est œdémateuse et, parfois, siège d'un décollement séreux du neuroépithélium.

Une réaction cellulaire inflammatoire est présente dans le vitré postérieur dans environ 30 % des cas pendant la phase active de l'affection [15]. L'atteinte du nerf optique est rarement observée, sous la forme d'un œdème papillaire [11], d'une néovascularisation papillaire [31] ou d'une atrophie sectorielle séquellaire [14].

Au bout de six à huit semaines, des marbrures et des plages de dépigmentation inhomogène de l'épithélium pigmentaire rétinien viennent remplacer progressivement les lésions actives. Le bord périphérique de la lésion garde souvent cet aspect blanc grisâtre pendant un mois ou plus longtemps. Un tissu cicatriciel fibreux, associé à une perte de tissu choroïdien plus ou moins accentuée, peut être noté dans les lésions anciennes, de même que des hyperplasies de l'épithélium pigmentaire rétinien adjacentes aux foyers atrophiques. La présence de lésions multiples à différents stades d'évolution est typique de la maladie (fig. 39-1).

Les récurrences surviennent habituellement, mais de façon non systématique, sur les bords d'anciennes cicatrices atrophiques. Les lésions progressent vers la périphérie rétinienne. Ces récurrences sont multiples, avec des intervalles de temps irréguliers allant de quelques mois à quelques années. À chaque récurrence, une extension de l'atrophie choriocapillaire et de l'épithélium pigmentaire rétinien apparaît selon une forme de carte de géographie ou en « serpentin ». Dans les formes chroniques, il existe une atrophie choriorétinienne, une fibrose sous-rétinienne et des dépôts pigmentés étendus au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine (fig. 39-2).

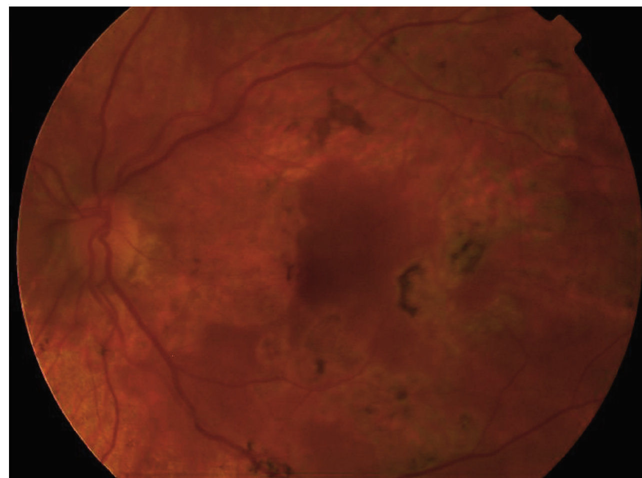


Fig. 39-2 ***Cliché couleur d'une forme extensive cicatricielle choriorétinienne.***

VARIANTES ATYPIQUES

CHOROÏDITE SERPIGINEUSE MACULAIRE

Dans 6 % à 20 % des cas, la choroïdite serpigineuse débute dans l'aire maculaire [4, 32, 33]. La forme de serpentin choriorétinien, les caractéristiques démographiques et angiographiques sont semblables à celles de la forme péripapillaire. Le pronostic visuel est plus sombre, du fait de l'atteinte fovéolaire précoce et du risque accru de néovascularisation choroïdienne secondaire [33, 34] (fig. 39-3).

CHOROÏDITE SERPIGINEUSE MULTIFOCALE

Cette forme a également d'autres dénominations dans la littérature : épithéliopathie en plaques-*like*, « *APPMPiginous* », APMPPE-*like*.

Les lésions apparaissent isolées en avant de l'équateur sous forme de multiples foyers. Lyness et Bird en 1984 ont décrit une forme récurrente d'épithéliopathie en plaques qui ressemble à la choroïdite serpigineuse par sa nature bilatérale, ses caractéristiques angiographiques, ses séquelles choriorétiniennnes et par l'aspect de ses récurrences. La seule différence notée était la nature multifocale au lieu de l'extension à partir de lésions anciennes [35]. Comparée à la forme classique de choroïdite serpigineuse, la forme multifocale s'accompagnerait moins souvent d'atteinte maculaire. Il n'existe en revanche pas de différence concernant le nombre de récurrences ou l'association à une uvéite antérieure ou postérieure [12, 36].



Fig. 39-3 *Cliché couleur d'une forme maculaire de choroïdite serpigineuse.*

Une entité dénommée *relentless placoid chorioretinitis* a été décrite récemment, avec également de multiples lésions postérieures et périphériques (plus de cinquante), une atteinte maculaire, une évolution rapidement progressive avec une durée prolongée des poussées (moyenne : neuf mois ; de cinq à vingt-quatre mois) [36-38]. Dans la série de Jones [36], quatre des six patients présentaient une atteinte bilatérale active. L'atteinte oculaire inflammatoire semble plus fréquente que dans la choroïdite serpigineuse, avec quatre patients sur six présentant une hyalite modérée. L'analyse en OCT des lésions actives objective un décollement séreux rétinien avec hyper-réflectivité des couches rétiniennes nucléaires externe et interne [38].

Complications

NÉOVASCULARISATION SOUS-RÉTINIENNE

Une néovascularisation choroïdienne avec hémorragies secondaires et décollement séreux rétinien a été décrite dans 13 % à 35 % des cas, après un délai de suivi variant de deux à dix-sept mois [10, 39]. Rarement, la néovascularisation peut précéder la découverte de la choroïdite serpigineuse [40]. Les néovaisseaux se développent habituellement en bordure d'une ancienne cicatrice et sont parfois difficiles à détecter du fait de leur ressemblance avec une lésion de choroïdite récurrente lors de l'examen du fond d'œil. La différenciation pourra être plus aisée en angiographie à la fluorescéine [34], au vert d'indocyanine et à l'aide des examens de tomographie en cohérence optique (OCT) [41].

DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN

Un décollement séreux rétinien peut apparaître durant la phase active de la maladie [8] et régresse avec la disparition des lésions actives [34].

D'autres rares complications ont été décrites : œdème maculaire cystoïde associé à une forme maculaire de choroïdite serpigineuse [42], occlusion de branche veineuse ou artérielle rétinienne [43], néovascularisation du disque optique [34], vascularite rétinienne [43], fibrose sous-rétinienne [12].

LA CHOROÏDITE SERPIGINEUSE

– Cette pathologie inflammatoire d'origine choroïdienne est rare, d'étiologie inconnue, se compliquant de lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien et des photorécepteurs.
– On distingue les formes à début péripapillaire (80 %) et à début maculaire (20 %) ; les lésions à contours géographiques sont bien délimitées mais souvent irrégulières (décoloration gris blanchâtre).
– L'atteinte choriorétinienne est caractérisée en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, en autofluorescence et en OCT.
– Hormis le traitement de la phase aiguë par corticothérapie intraveineuse à forte dose, il n'existe pas d'argument pour prescrire une corticothérapie prolongée. Le traitement immunosuppresseur n'a pas fait la preuve de son efficacité. Un traitement antiherpétique ou antituberculeux se discute en fonction du bilan infectieux.
– Le pronostic dépend du nombre et de l'étendue des poussées inflammatoires, de l'atteinte maculaire et de la survenue de complications néovasculaires (25 %). L'acuité visuelle finale est inférieure ou égale à 1/10 dans 25 % des cas.

Examens paracliniques ophtalmologiques

CLICHÉS EN LUMIÈRE VERTE

Les clichés en lumière verte permettent d'analyser la topographie de la lésion (aspect blanchâtre) et de détecter facilement une hémorragie sur les bords de la lésion — ce qui fera suspecter une complication néovasculaire.

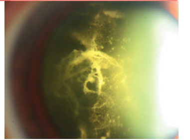
Après une hypoautofluorescence notée très précocement lors de l'apparition des lésions au fond d'œil, une hyperautofluorescence est retrouvée deux à cinq jours après l'apparition des premières lésions, permettant une nette délimitation de la zone d'altération de l'épithélium pigmentaire rétinien [23], qui augmente dans les jours qui suivent puis apparaît entourée d'une bordure hypofluorescente (dépigmentation, dégénérescence et atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien). La lésion devient hypofluorescente en quelques mois.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

L'analyse des clichés aux temps précoces montre une hypofluorescence des lésions actives, suivie d'une hyperfluorescence tardive qui se développe de façon centripète. Les lésions cicatricielles s'imprègnent de façon inhomogène et peuvent apparaître hypofluorescentes par atrophie de la choriocapillaire. Les clichés aux temps précoces et moyens montrent un liseré continu hyperfluorescent qui borde l'ensemble du territoire cicatriciel (effet « fenêtre ») (fig. 39-4). Puis sa fluorescence décline sur les temps tardifs.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

Les lésions se caractérisent par des zones d'hypofluorescence sur les temps précoces et temps tardifs, suggérant qu'il s'agit de zones de non-perfusion de la choriocapillaire (fig. 39-5) [44]. Ces zones d'hypofluorescence peuvent être étendues au-delà des lésions observables en angiographie fluorescéinique et en autofluorescence. Dans certains cas, une hyperfluorescence tardive en bordure



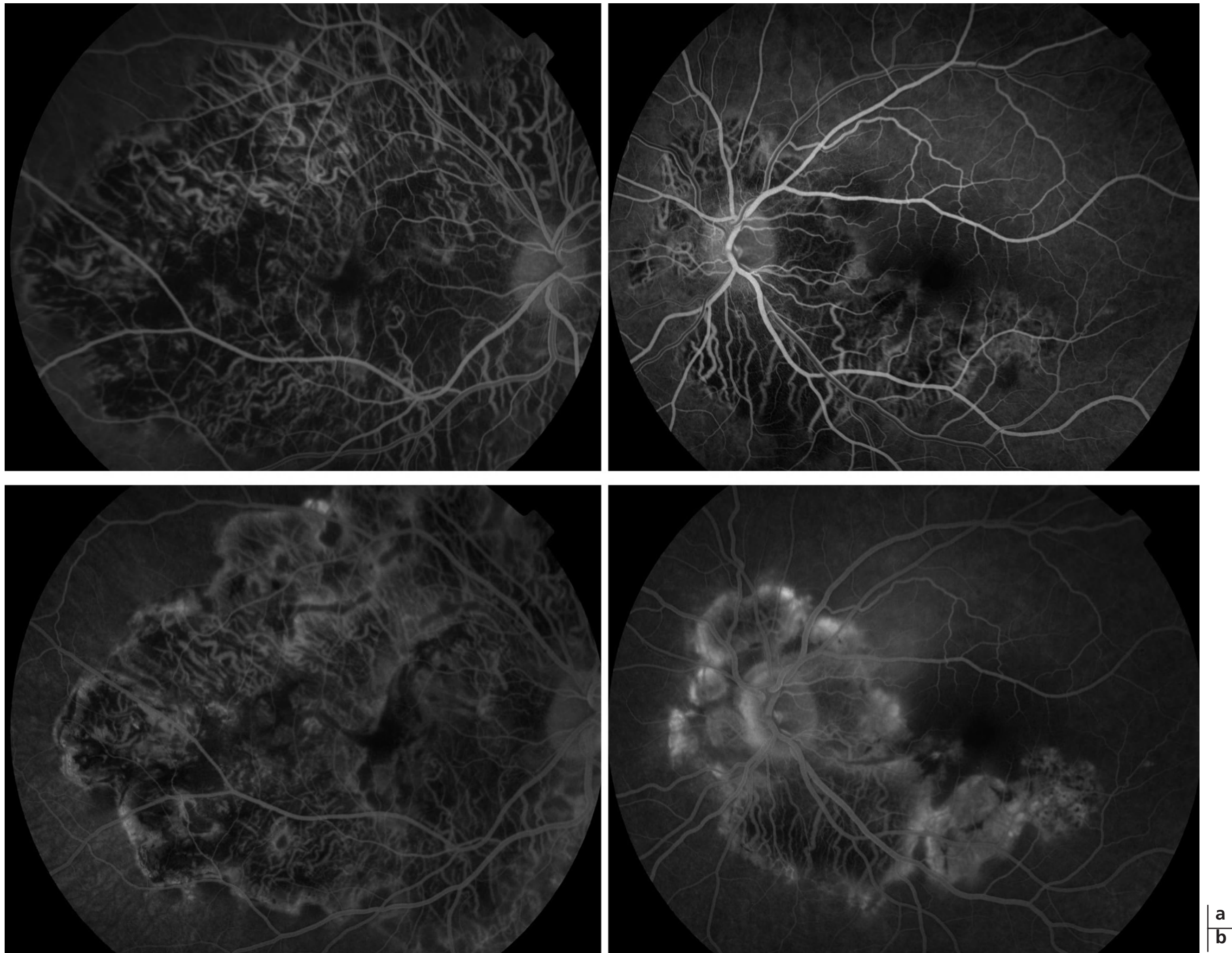


Fig. 39-4 ***Angiographie à la fluorescéine.*** **a.** *Hypofluorescence des lésions sur les temps précoces.* **b.** *Augmentation de la fluorescence des territoires cicatriciels, bordés d'un liseré continu hyperfluorescent.*

de zones hypofluorescentes peut représenter un foyer inflammatoire actif [45]. Ainsi, l'angiographie au vert d'indocyanine apporte plus de précision sur l'étendue des lésions que l'angiographie à la fluorescéine et sera donc volontiers proposée pour le suivi des patients. En phase cicatricielle, les zones atteintes s'imprègnent de colorant et apparaissent hyperfluorescentes.

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'OCT permet de déterminer très précocement l'extension des lésions qui, actives, apparaissent sous la forme d'une zone d'hyper-réflectivité de la couche rétinienne externe, la couche interne restant intacte. Au stade cicatriciel, les zones atteintes correspondent à une atrophie des couches rétiniennes externes [46, 47]. Cet aspect est proche de celui observé dans l'épithéliopathie en plaques et se distingue de l'hyper-réflectivité rétinienne totale retrouvée dans la choroïdite multifocale. Les zones compliquées de néovascularisation choroïdienne sont révélées par une fragmentation et un épaississement fusiforme de la couche de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la choriocapillaire accompagnés d'un décollement séreux rétinien [41].

ÉLECTRORÉTINOGRAMME, ÉLECTRO-OCULOGRAMME

L'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme ne sont pas utiles à l'évaluation de la progression de la maladie. En effet, ceux-ci se révèlent normaux, hormis dans les formes très étendues de choroïdites serpigineuses [9].

CHAMP VISUEL

L'examen périmétrique permet d'objectiver les lésions actives et cicatricielles sous la forme de scotomes relatifs ou absolus. L'utilisation de la grille d'Amsler peut être utile pour le suivi des lésions proches de la macula.

Diagnostic différentiel

La présence de taches blanches au fond d'œil doit faire évoquer certains diagnostics : épithéliopathie en plaques en premier lieu, choroïdites multifocales, rétinochoroïdopathie de type *birdshot*, syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS), épithéliite

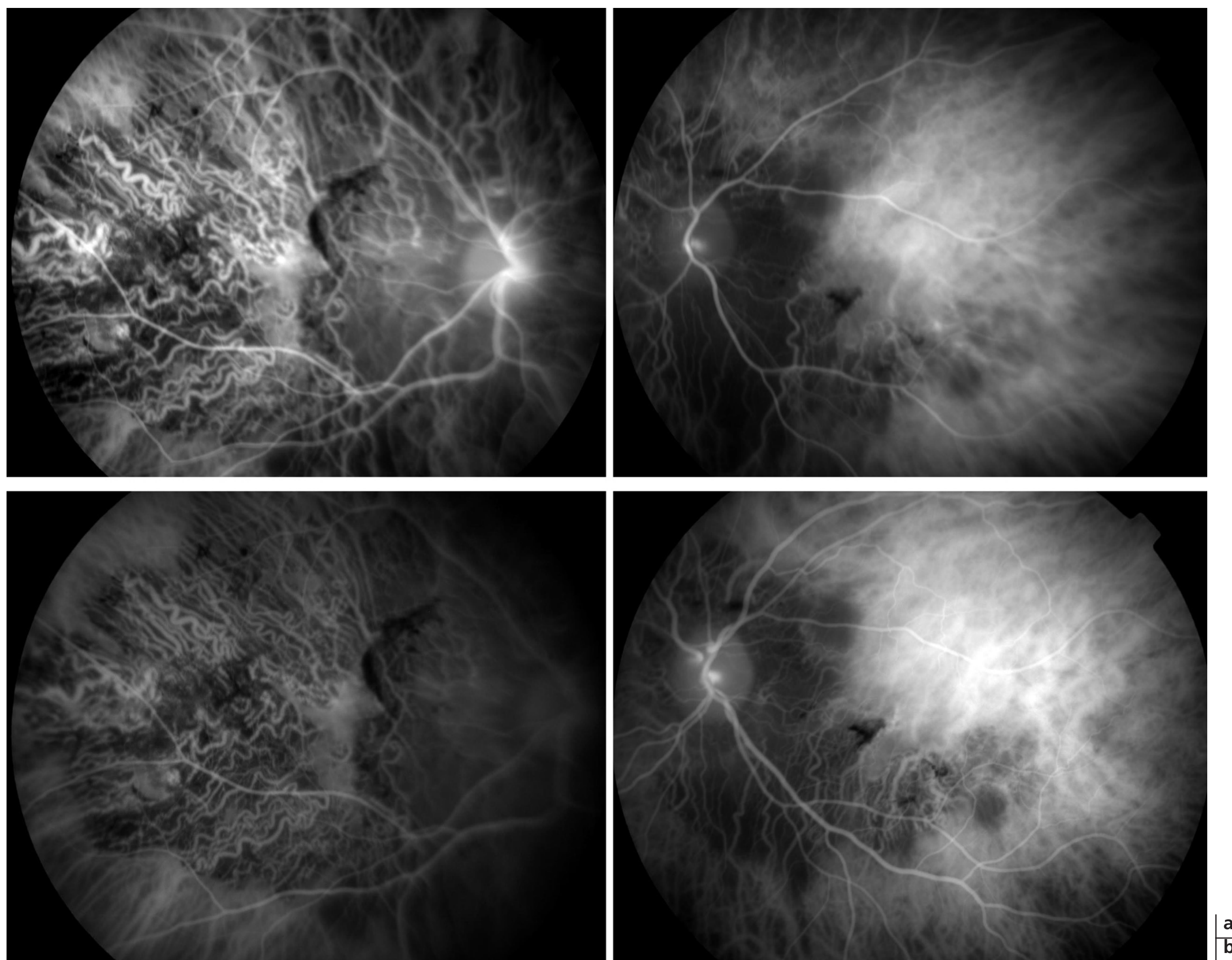


Fig. 39-5 ***Angiographie au vert d'indocyanine.*** *Hypofluorescence des lésions.* **a.** *Temps précoce.* **b.** *Temps tardif.*

rétinienne aiguë et choroïdopathie punctiforme interne. Le diagnostic différentiel pourra également être discuté avec d'autres atteintes choroïdiennes d'origine infectieuse (toxoplasmose, tuberculose, syphilis) [17, 48] ou inflammatoire (choroïdite multifocale et panuvéite, sarcoïdose, maladie de Harada, ophtalmie sympathique).

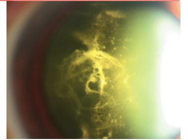
En l'absence de lésions préexistantes, le diagnostic de choroïdite serpigineuse peut s'avérer complexe. L'épithéliopathie en plaques en représente le principal diagnostic différentiel. Ses lésions blanchâtres qui atteignent l'épithélium pigmentaire rétinien et la choriocapillaire ont une coloration et une apparence similaires à celles d'une choroïdite serpigineuse débutante. Les anomalies angiographiques à ce stade apparaissent également similaires dans les deux maladies. La distinction se fera principalement sur l'évolution clinique : contrairement à la choroïdite serpigineuse, l'épithéliopathie en plaques touche des patients plus jeunes, les lésions sont volontiers bilatérales et résolutives en deux semaines, les récidives ne sont pas habituelles, les cicatrices choroïdiennes sont moins atrophiques, le risque de néovascularisation sous-rétinienne est plus faible et le pronostic visuel est meilleur.

L'atteinte de la choroïdite multifocale avec panuvéite se caractérise par l'atteinte de sujets jeunes, le plus souvent des femmes, et la survenue de lésions choroïdiennes multiples, rondes, de taille variable, associées à une inflammation vitréenne.

La maculopathie placoïde persistante (*persistent placoid maculopathy*) [49] est une entité clinique décrite en 2007, se caractérisant par des lésions maculaires proches de celles de la choroïdite serpigineuse maculaire et s'étendant dans la région péripapillaire. Cette entité se différencie de la choroïdite serpigineuse par une atteinte bilatérale et symétrique, une acuité visuelle initiale modérément diminuée (de 3/10 à 10/10), un pronostic fonctionnel bon jusqu'à la survenue d'une néovascularisation quasiment systématique, la disparition des lésions en biomicroscopie en quelques mois ou années sans cicatrice choriorétinienne.

Bilan étiologique

Les examens complémentaires visent principalement à éliminer une infection tuberculeuse (scanner thoracique, intradermoréaction à la tuberculine, test de production d'interféron γ de type *QuantiFERON-TB* ou *T-SPOT.TB*, analyse bactériologique des crachats, urines, tubages gastriques ou lavage bronchoalvéolaire) ou herpétique (ponction de chambre antérieure avec PCR après contrôle des sérologies HSV et VZV).



Traitement

Le traitement dépend en partie des hypothèses étiopathogéniques précédemment énoncées. Cependant, aucune des thérapeutiques proposées n'a encore fait la preuve de son efficacité, en particulier sur le long terme : il n'existe aucun consensus.

CORTICOÏDES

Les corticoïdes généraux semblent réduire l'intensité et la durée de la phase active, mais ils sont globalement inefficaces sur l'évolution de la maladie, notamment la survenue des récurrences [6, 8]. Ils restent cependant utilisés lors d'une atteinte maculaire, notamment en bolus de 1 g par jour pendant trois jours [4, 50].

Les injections intravitréennes de corticoïdes sont proposées en cas de contre-indication à une corticothérapie générale, mais leur efficacité n'a pas été évaluée [51-53].

L'efficacité des implants intravitréens de corticoïdes sur le long terme reste également à démontrer [54].

AZATHIOPRINE ET CICLOSPORINE A

La ciclosporine A inhibe sélectivement l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Les données de la littérature ne justifient pas ce traitement actuellement [55].

L'association prednisone *per os* (1 mg/kg par jour), ciclosporine (5 mg/kg par jour) et azathioprine (1,5 mg/kg par jour, posologies initiales) a été rapportée en 1991 par Hooper *et al.* [56]. Les données disponibles ne permettent pas de juger de l'efficacité de cette association prescrite pendant une période de six à neuf mois sur la prévention des poussées du fait du nombre restreint de patients et de l'existence de deux patients sur cinq qui ont présenté une récidive lors de la réduction des posologies. L'association azathioprine (1,5 mg/kg à 2 mg/kg par jour) et prednisone *per os* (1 mg/kg par jour) n'est pas non plus validée [57].

AGENTS ALKYLANTS (CYCLOPHOSPHAMIDE OU CHLORAMBUCIL)

L'utilisation des antimétabolites a été initialement proposée mais est restée limitée du fait de nombreux effets indésirables [6]. Akpek a traité neuf patients avec ces immunosuppresseurs en association avec une corticothérapie initiale (60 mg par jour) [58] pour une durée moyenne de cinq mois (trois à cinquante-trois mois). Cette thérapeutique semble contrôler rapidement l'inflammation et entraîner une rémission pendant le traitement et sur le long terme après arrêt du traitement (pendant quinze à quatre-vingt-seize mois). En revanche, un patient a développé un carcinome épithélial vésical, possiblement en rapport avec l'utilisation du cyclophosphamide. L'indication des agents alkylants doit donc être discutée selon le rapport bénéfice/risque attendu.

INTERFÉRON α

Sobaci *et al.* ont traité cinq patients non répondeurs ou intolérants à l'association prednisone-ciclosporine A ou chlorambucil par de l'IFN α-2a (4 500 000 IU, trois fois par semaine pendant les trois premiers mois puis une fois par semaine pendant les trois mois suivants), associé initialement à la prednisone [59]. Cette thérapeutique a prévenu les récidives et stabilisé les lésions pendant seize à quarante-huit mois. Un patient a présenté un symptôme grippal ; trois yeux compliqués de membrane néovasculaire choroïdienne extrafovéolaire ont été traités par photocoagulation au laser argon.

ANTI-TNF

L'infliximab est proposé dans des cas d'uvéites sévères [60] mais n'a pas été évalué chez les patients atteints de choroïdite serpigineuse. Le seul cas rapporté est celui d'une patiente non répondeuse aux immunosuppresseurs (ciclosporine A, azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate), n'ayant pas présenté de récidives pendant au moins huit semaines sous infliximab [61], mais qui est malheureusement décédée d'une dissémination tuberculeuse.

TRAITEMENT DES NÉOVAISSEAUX CHOROÏDIENS

La photocoagulation est proposée en cas de néovascularisation choroïdienne située en dehors de la zone avasculaire centrale. Elle s'effectue à l'aide d'impacts confluents de forte intensité, d'une durée longue, à l'aide du laser argon ou krypton [25]. Il existe, comme dans les autres étiologies, un risque de récidive néovasculaire [33]. L'utilisation de la photothérapie au vert d'indocyanine [41] ou à la verteporfine [62] a également été rapportée dans les formes péripapillaires et juxtafovéolaires (fig. 39-6).

Les traitements par anecorvate [63] et les molécules anti-VEGF [64] sont désormais proposés.

L'efficacité du traitement anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur sur le risque néovasculaire ou sur la néovascularisation avérée n'est pas connue.

TRAITEMENTS DES FORMES LIÉES À LA TUBERCULOSE

Pour les choroïdites serpigineuses et formes apparentées associées à une tuberculose — le plus souvent présumée —, une quadrithérapie antituberculeuse (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) est indiquée en association avec la corticothérapie orale [4, 17]. L'effet du traitement serait intéressant sur la cicatrisation des lésions mais il n'est pas encore démontré que le traitement antituberculeux réduise le nombre de récurrences inflammatoires [4].

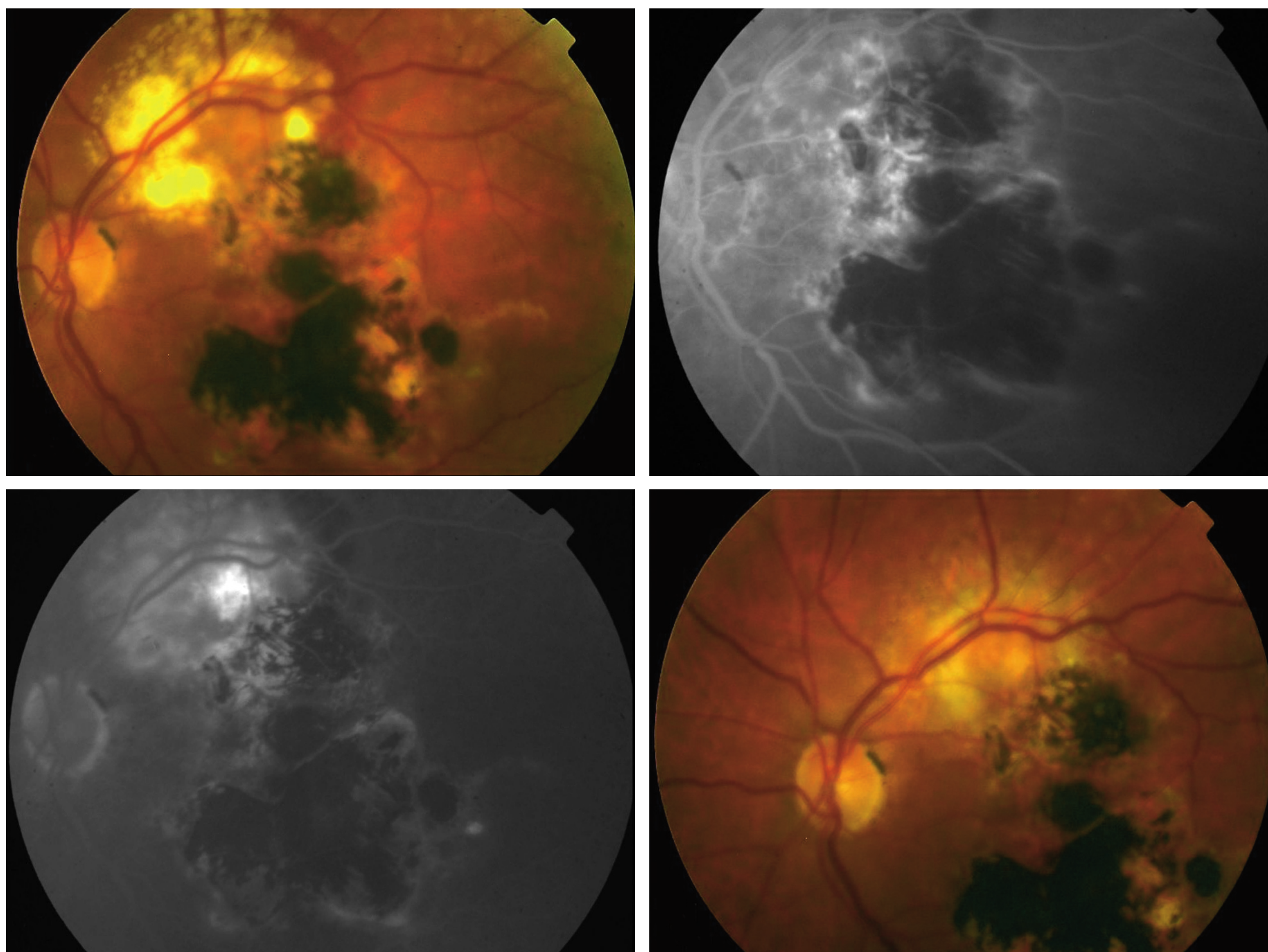
Évolution et pronostic

L'évolution se fait spontanément vers la cicatrisation des lésions en deux à sept semaines. Il n'existe pas de modification de forme ou de taille des lésions, qui évoluent vers l'atrophie. Cette atrophie débute au centre des lésions, donnant un aspect grisâtre, est souvent importante, touchant à la fois l'épithélium pigmentaire rétinien et la choriocapillaire, avec remaniement pigmentaire à la surface, laissant apparaître les gros vaisseaux choroïdiens. Les modifications pigmentaires sont variables, sous forme de dispersion fine et modérée ou de dispersion pigmentaire en motte ou encore d'hyperpigmentation irrégulière en bordure des lésions.

La caractéristique principale de la choroïdite serpigineuse est son évolution par poussées insidieuses, sans périodicité évidente, avec un délai variant d'un à quatre-vingt-douze mois [4]. Les récidives concernent une région contiguë à la lésion préexistante. L'extension se fait ainsi de façon centrifuge par rapport à la papille, avec un aspect « en carte de géographie » ou « serpigineux ». En angiographie à la fluorescéine, la récidive est mise en évidence par la disparition du liseré circonférentiel hyperfluorescent [65] (fig. 39-7).

Dans un quart des cas, l'acuité visuelle finale est inférieure ou égale à 1/10. Après atteinte maculaire, la récupération visuelle est inconstante [6, 29] et peut être retardée.

L'atteinte est le plus souvent bilatérale. La complication évolutive majeure à redouter est la néovascularisation sous-rétinienne (25 % des cas) qui survient au bord d'une ancienne zone d'atrophie choriorétinienne ou, plus rarement, dans la zone péripapillaire [34].



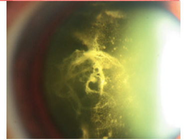
a | b
c | d

Fig. 39-6 ***Choroïdite serpigineuse compliquée de néovascularisation sous-rétinienne.*** **a.** *Cliché couleur montrant une couronne d'exsudats bordée d'une hémorragie sous-rétinienne au niveau de l'arcade vasculaire temporale supérieure.* **b.** *Angiographie ; temps précoce. Effet « masque » des exsudats et de l'hémorragie.* **c.** *Zone d'hyperfluorescence centrée sur la couronne d'exsudats.* **d.** *Rétinophotographie après photothérapie dynamique : réduction des exsudats et disparition de l'hémorragie sous-rétinienne.*



a | b

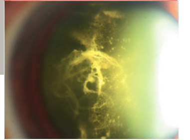
Fig. 39-7 ***Nouvelle poussée de choroïdite serpigineuse.*** **a.** *Rétinophotographie montrant une récidive inférieure.* **b.** *Angiographie à la fluorescéine objectivant une perte du liseré hyperfluorescent au niveau de la récidive.*



Bibliographie

[1] Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002, *10* : 263-279.
[2] Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 231-244.
[3] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M *et al.* Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 593-599.
[4] Abrez H, Biswas J, Sudharshan S. Clinical profile, treatment, and visual outcome of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 325-335.
[5] Biswas J, Narain S, Das D *et al.* Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol* 1996, *20* : 223-228.
[6] Laatikainen L, Erkkila H. Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1974, *58* : 777-783.
[7] Laatikainen L, Erkkila H. A follow-up study on serpiginous choroiditis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981, *59* : 707-718.
[8] Weiss H, Annesley WH Jr, Shields JA *et al.* The clinical course of serpiginous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1979, *87* : 133-142.
[9] Chisholm IH, Gass JD, Hutton WL. The late stage of serpiginous (geographic) choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1976, *82* : 343-351.
[10] Christmas NJ, Oh KT, Oh DM *et al.* Long-term follow-up of patients with serpinginous choroiditis. *Retina* 2002, *22* : 550-556.
[11] Fujisawa C, Fujiwara H, Hasegawa E *et al.* [The cases of serpiginous choroiditis.] *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1978, *82* : 135-143.
[12] Gupta V, Agarwal A, Gupta A *et al.* Clinical characteristics of serpiginous choroidopathy in North India. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 47-56.
[13] Erkkila H, Laatikainen L, Jokinen E. Immunological studies on serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982, *219* : 131-134.
[14] Wu JS, Lewis H, Fine SL *et al.* Clinicopathologic findings in a patient with serpiginous choroiditis and treated choroidal neovascularization. *Retina* 1989, *9* : 292-301.
[15] Gass JDM. *A funduscopic and angiographic presentation. Stereoscopic atlas of macular diseases*. CV Mosby Company, Saint Louis, 1987 : 136-144.
[16] Maumenee AE. Clinical entities in "uveitis". An approach to the study of intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1970, *69* : 1-27.
[17] Gupta V, Gupta A, Arora S *et al.* Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1744-1749.
[18] Mackensen F, Becker MD, Wiehler U *et al.* QuantiFERON TB-Gold – A new test strengthening long-suspected tuberculous involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 761-766.
[19] Priya K, Madhavan HN, Reiser BJ *et al.* Association of herpesviruses in the aqueous humor of patients with serpiginous choroiditis: a polymerase chain reaction-based study. *Ocul Immunol Inflamm* 2002, *10* : 253-261.
[20] Akpek EK, Chan CC, Shen D *et al.* Lack of herpes virus DNA in choroidal tissues of a patient with serpiginous choroiditis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 2071-2075.
[21] Pisa D, Ramos M, Garcia P *et al.* Fungal infection in patients with serpiginous choroiditis or acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Microbiol* 2008, *46* : 130-135.
[22] Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology* 1998, *105* : 432-440.
[23] Cardillo Piccolino F, Grosso A, Savini E. Fundus autofluorescence in serpiginous choroiditis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, *247* : 179-185.
[24] Broekhuyse RM, Van Herck M, Pinckers AJ *et al.* Immune responsiveness to retinal S-antigen and opsin in serpiginous choroiditis and other retinal diseases. *Doc Ophthalmol* 1988, *69* : 83-93.
[25] Becquet F, Cohen S-Y, Coscas G. Choroïdite serpigineuse. *J Fr Ophtalmol* 1992, *15* : 288-298.
[26] Grange J-D. La choriocapillaire dans l'épithéliopathie en plaques et la choroïdite serpigineuse. *Bull Soc Fr Ophtalmol (Rapport annuel)* 1981 : 135-157.
[27] Grange J-D. Ischémie cilio-choroïdienne aigüe. Epithéliopathie en plaques, choroïdites serpigineuses, décollement séreux du neuro-épithélium. Les ischémies du système circulatoire ciliaire (20e Symposium Chibret Ophthalmol, Clermont-Ferrand, 13 mars 1982). *Revue Chibret Ophtalmol* 1983, *102* : 77-82.
[28] King DG, Grizzard WS, Sever RJ *et al.* Serpiginous choroidopathy associated with elevated factor VIII-von Willebrand factor antigen. *Retina* 1990, *10* : 97-101.
[29] Hamilton AM, Bird AC. Geographical choroidopathy. *Br J Ophthalmol* 1974, *58* : 784-797.
[30] Masi RJ, O'Connor GR, Kimura SJ. Anterior uveitis in geographic or serpiginous choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 228-232.
[31] Wojno T, Meredith TA. Unusual findings in serpiginous choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1982, *94* : 650-655.
[32] Hardy RA, Schatz H. Macular geographic helicoid choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1987, *105* : 1237-1242.
[33] Mansour AM, Jampol LM, Packo KH *et al.* Macular serpiginous choroiditis. *Retina* 1988, *8* : 125-131.
[34] Laatikainen L, Erkkila H. Subretinal and disc neovascularisation in serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1982, *66* : 326-331.
[35] Lyness AL, Bird AC. Recurrences of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 1984, *98* : 203-207.
[36] Jones BE, Jampol LM, Yannuzzi LA *et al.* Relentless placoid chorioretinitis: A new entity or an unusual variant of serpiginous chorioretinitis? *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 931-938.
[37] Orihara T, Wakabayashi T, Okada AA *et al.* A young Japanese man with relentless placoid chorioretinitis. *Jpn J Ophthalmol* 2005, *49* : 539-542.
[38] Amer R, Florescu T. Optical coherence tomography in relentless placoid chorioretinitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, *36* : 388-390.
[39] Jampol LM, Orth D, Daily MJ *et al.* Subretinal neovascularization with geographic (serpiginous) choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1979, *88* : 683-689.
[40] Lee DK, Suhler EB, Augustin W *et al.* Serpiginous choroidopathy presenting as choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 1184-1185.
[41] Navajas EV, Costa RA, Farah ME *et al.* Indocyanine green-mediated photothrombosis combined with intravitreal triamcinolone for the treatment of choroidal neovascularization in serpiginous choroiditis. *Eye* 2003, *17* : 563-566.
[42] Steinmetz RL, Fitzke FW, Bird AC. Treatment of cystoid macular edema with acetazolamide in a patient with serpiginous choroidopathy. *Retina* 1991, *11* : 412-415.
[43] Friberg TR. Serpiginous choroiditis with branch vein occlusion and bilateral periphlebitis. Case report. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 585-586.
[44] Bouchenaki N, Cimino L, Auer C *et al.* Assessment and classification of choroidal vasculitis in posterior uveitis using indocyanine green angiography. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002, *219* : 243-249.
[45] Giovannini A, Ripa E, Scassellati-Sforzolini B *et al.* Indocyanine green angiography in serpiginous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol* 1996, *6* : 299-306.
[46] Van Velthoven ME, Ongkosuwito JV, Verbraak FD *et al.* Combined en-face optical coherence tomography and confocal ophthalmoscopy findings in active multifocal and serpiginous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 972-975.
[47] Punjabi OS, Rich R, Davis JL *et al.* Imaging serpiginous choroidopathy with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008, *39* : S95-98.
[48] Mahendradas P, Kamath G, Mahalakshmi B *et al.* Serpiginous choroiditis-like picture due to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 127-130.
[49] Golchet PR, Jampol LM, Wilson D *et al.* Persistent placoid maculopathy: a new clinical entity. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1530-1540.
[50] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Papaeythymiou-Orchan S *et al.* Intravenous pulse methylprednisolone therapy for acute treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 29-33.
[51] Adiguzel U, Sari A, Ozmen C *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 375-378.

[52] Karacorlu S, Ozdemir H, Karacorlu M. Intravitreal triamcinolone acetonide in serpiginous choroiditis. *Jpn J Ophthalmol* 2006, *50* : 290-291.
[53] Pathengay A. Intravitreal triamcinolone acetonide in serpiginous choroidopathy. *Indian J Ophthalmol* 2005, *53* : 77-79.
[54] Seth RK, Gaudio PA. Treatment of serpiginous choroiditis with intravitreous fluocinolone acetonide implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 103-105.
[55] Secchi AG, Tognon MS, Maselli C. Cyclosporine-A in the treatment of serpiginous choroiditis. *Int Ophthalmol* 1990, *14* : 395-399.
[56] Hooper PL, Kaplan HJ. Triple agent immunosuppression in serpiginous choroiditis. *Ophthalmology* 1991, *98* : 944-951.
[57] Vianna RN, Ozdal PC, Deschenes J *et al.* Combination of azathioprine and corticosteroids in the treatment of serpiginous choroiditis. *Can J Ophthalmol* 2006, *41* : 183-189.
[58] Akpek EK, Jabs DA, Tessler HH *et al.* Successful treatment of serpiginous choroiditis with alkylating agents. *Ophthalmology* 2002, *109* : 1506-1513.
[59] Sobaci G, Bayraktar Z, Bayer A. Interferon alpha-2a treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 59-66.
[60] Sobrin L, Kim EC, Christen W *et al.* Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 895-900.
[61] Cordero-Coma M, Benito MF, Hernandez AM *et al.* Serpiginous choroiditis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 1633.
[62] Park SP, Ko DA, Chung H *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in serpiginous choroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006, *37* : 425-428.
[63] Nobrega MJ, Rosa EL, Belfort R Jr *et al.* Anecortave may help choroidal neovascularization regression in serpiginous choroiditis. *Can J Ophthalmol* 2007, *42* : 151-152.
[64] Song MH, Roh YJ. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularisation in serpiginous choroiditis. *Eye* 2009, *23* : 1873-1875.
[65] Bernard J-A, Pascal D, Quentel G. Choroïdites géographiques. Signification pronostique et physiopathologique de la disparition du liseré hyperfluorescent. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1985, *96* : 268-271.



Chapitre 40

Ophtalmie sympathique

A. P. Brézin, J.-B. Daudin

L'ophtalmie sympathique est une forme rare d'uvéite, survenant après un traumatisme oculaire. La première description clinique complète de la maladie est attribuée à William Mackenzie en 1840, tandis que les premières études anatomopathologiques ont été effectuées par Ernst Fuchs en 1905 [1]. Sa présentation est celle d'une uvéite diffuse, généralement granulomateuse, avec une réponse inflammatoire intéressant l'œil traumatisé, ou « sympathisant », ainsi que l'œil adelphe, ou « sympathisé ». Le délai entre le traumatisme et le début de l'inflammation peut aller de quelques jours à plusieurs décennies. Divers traumatismes oculaires peuvent déclencher une ophtalmie sympathique, mais les plaies perforantes du globe sont les causes les plus fréquentes. L'ophtalmie sympathique peut également survenir après une chirurgie oculaire, particulièrement en cas de décollement de rétine compliqué. Des cas ont été également rapportés après traumatismes non perforants, après cryoapplication et photocoagulation transclérale du corps ciliaire.

Épidémiologie

L'ophtalmie sympathique représente aujourd'hui généralement moins de 1 %, voire moins de 0,1 % des cas d'uvéites dans la plupart des grandes séries internationales. La fréquence de l'ophtalmie sympathique a diminué au cours des dernières décennies. Dans les années soixante-dix, le taux d'ophtalmie sympathique était estimé à 0,1 % après chirurgie oculaire et à 0,2 % à 0,5 % après plaie du globe [2]. Les progrès de la chirurgie oculaire et la réduction du nombre de plaies du globe, notamment grâce aux avancées de la sécurité routière, ont contribué à cette diminution. Dans une série récente de deux cent dix-sept cas d'énucléation ou éviscération après traumatisme oculaire, l'analyse anatomopathologique des tissus de l'œil traumatisé ne révélait aucun cas d'ophtalmie sympathique [3]. Au cours d'une étude prospective en Grande-Bretagne et en Irlande effectuée par Kilmartin *et al.*, vingt-trois nouveaux cas d'ophtalmie sympathique étaient notifiés au cours d'une période de quinze mois pour une population de cinquante-neuf millions d'habitants [4]. L'incidence calculée de l'ophtalmie sympathique était donc de 0,03 pour 100 000 habitants par an. Dans les séries historiques, une prédominance masculine de la maladie était observée, en rapport avec un risque plus élevé de traumatisme oculaire ; de même, les enfants étaient plus souvent concernés. Aujourd'hui, la majorité des cas est plutôt secondaire à des interventions de chirurgie ophtalmologique ; il n'y a donc plus de prédominance nette de sexe et la majorité des cas concerne des sujets de plus de quarante ans. Les cas recensés après traumatismes de guerre sont rares ; récemment un cas a été rapporté après plaie du globe chez un militaire en Irak [5].

Causes d'ophtalmie sympathique

Les plaies du globe et la quasi-totalité des interventions de chirurgie ophtalmologique ont été associées à la survenue d'ophtalmies sympathiques. Les interventions affectant directement le tissu uvéorétinien doivent être considérées comme particulièrement à risque (tableau 40-I). En 2000, Kilmartin *et al.* calculaient un risque estimé d'ophtalmie sympathique d'un cas pour mille cent cinquante-deux actes de chirurgie vitréorétinienne (soit environ neuf cas pour 10 000 actes) [6]. La gamme des interventions après lesquelles des ophtalmies sympathiques ont été rapportées comprend la chirurgie filtrante, la chirurgie de la cataracte, la chirurgie par indentation pour le traitement des décollements de rétine, la vitrectomie par la pars plana et toutes les procédures de cyclodestruction [7]. Un cas a été rapporté après protonthérapie pour mélanome de la choroïde [8].

Tableau 40-I – Procédures chirurgicales associées à la survenue d'une ophtalmie sympathique (d'après Castiblanco, 2009 [13]).

	Patients (*n* = 45)
Vitrectomie postérieure	18
Chirurgie de la cataracte	18
Cerclage et chirurgie du décollement de rétine	13
Vitrectomie antérieure	3
Rétinopexie au laser	3
Cyclodestruction au laser diode	3
Trabéculectomie	2
Kératoplastie transfixiante architectonique	1
Radiothérapie	2
Implant de drainage pour glaucome	1

Physiopathologie et anatomopathologie

De nombreuses inconnues persistent dans la compréhension des mécanismes de l'ophtalmie sympathique. Cependant, l'hypothèse couramment admise est celle d'une altération de la tolérance immunitaire à des antigènes uvéorétiniens anormalement présentés dans l'œil sympathisant. L'exposition anormale des antigènes pourrait avoir lieu via le système lymphatique conjonctival ou orbitaire. La nature des antigènes impliqués est discutée, ceux-ci pouvant être situés dans le tissu uvéal ou dans la rétine [9]. La maladie met en jeu l'immunité cellulaire, avec une prédominance de lymphocytes T $CD4^+$ *helper* à la phase précoce de la maladie, suivie d'une infiltration par des lymphocytes T suppresseurs à la phase tardive. L'uvéite expérimentale auto-immune (*Experimental Autoimmune Uveitis*, EAU) constitue un modèle d'uvéite dont la présentation est proche de l'ophtalmie sympathique.

Une réaction granulomateuse diffuse non nécrosante est observée à la fois dans l'œil sympathisant et dans l'œil sympathisé. L'infiltration par des cellules épithélioïdes et par des monocytes peut entraîner des zones d'épaississement de la choroïde postérieure, responsable de l'aspect clinique de nodules de Dalen-Fuchs. L'essentiel de la réaction inflammatoire intéresse la choroïde et épargne la rétine. Cependant, des cas avec rétinite et inflammation de la paroi des vaisseaux rétiniens sont occasionnellement observés. Des décollements de rétine séreux secondaires à l'inflammation choroïdienne peuvent être observés.

Lorsque la rétine est épargnée par les phénomènes inflammatoires, les mécanismes responsables de la baisse d'acuité visuelle ne sont pas toujours élucidés. Une étude récente a souligné le rôle du stress oxydatif dans l'atteinte des photorécepteurs au cours de l'ophtalmie sympathique [10]. L'augmentation du TNFα dans la couche des noyaux des photorécepteurs est marquée. Un stress oxydatif mitochondrial atteint les photorécepteurs sans infiltration de la rétine par des leucocytes. Ce stress oxydatif, médié par la NO-synthase inductible (iNOS) et par le TNFα, entraîne une apoptose des photorécepteurs, responsable de la baisse de la vision.

Des facteurs génétiques de prédisposition à l'ophtalmie sympathique ont été suspectés. Les allèles HLA-DRB1*04 et HLA-DQA1*03 sont associés à une susceptibilité particulière pour la maladie chez les patients irlandais et du Royaume-Uni [11]. Par ailleurs, dans cette population, certains polymorphismes cytokiniques, en particulier concernant l'IL-10, sont associés à des formes plus sévères, plus volontiers récidivantes ou nécessitant des niveaux plus élevés de corticothérapie pour le contrôle de la maladie [12].

Présentation de l'uvéite

DÉLAI ENTRE LE TRAUMATISME ET LES SIGNES D'UVÉITE

Les manifestations d'ophtalmie sympathique peuvent être observées à partir d'une semaine et jusqu'à plusieurs décennies après le traumatisme initial [13]. Cependant, 90 % des cas surviendraient dans l'année suivant le traumatisme oculaire de l'œil sympathisant.

SIGNES CLINIQUES

Les symptômes incluent une baisse progressive de la vision, pouvant aller d'une simple sensation de gêne visuelle à une baisse d'acuité visuelle sévère. Des myodésopsies sont fréquentes. L'œil peut être rouge, douloureux, photophobe.

Les manifestations d'uvéite antérieure (tableaux 40-II et 40-III) ont le plus souvent une présentation granulomateuse, avec précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton ». Des synéchies iridocristalliniennes peuvent se constituer. L'uvéite peut être hypertone, généralement par blocage du trabéculum par des éléments inflammatoires.

Une hyalite d'intensité variable est présente.

Les signes d'uvéite postérieure peuvent comprendre un œdème papillaire et une atrophie péripapillaire. Des décollements séreux rétiniens et un œdème maculaire peuvent être observés. Les lésions caractéristiques de l'ophtalmie sympathique sont les nodules de Dalen-Fuchs (fig. 40-1 à 40-4), qui correspondent aux amas de cellules épithélioïdes et d'histiocytes retrouvés en anatomopathologie. Bien que le terme « nodule de Dalen-Fuchs » soit généralement réservé à l'ophtalmie sympathique, des lésions similaires peuvent être observées au cours d'autres affections, telles que la sarcoïdose. Les nodules de Dalen-Fuchs ne sont donc pas pathognomoniques et leur fréquence au cours de l'ophtalmie sympathique pourrait n'être que de 30 % à 50 % des cas.

Tableau 40-II – Caractéristiques cliniques initiales des patients présentant une ophtalmie sympathique (d'après Castiblanco, 2009 [13]).

	Patients (*n* = 60)
Uvéite antérieure	55 %
Hyalite	47 %
Nodules de Dalen-Fuchs	33 %
Papillite	20 %
Décollement séreux rétinien	12 %
Choroïdite	8 %
Œdème maculaire	5 %
Néovascularisation choroïdienne	5 %

Tableau 40-III – Arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une ophtalmie sympathique.

Antécédents	Traumatisme ou chirurgie oculaire de l'œil adelphe
Signes cliniques	Panuvéite bilatérale
	Précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton »
	Hyalite
	Choroïdite
	Lésions choroïdiennes blanc jaunâtre : nodules de Dalen-Fuchs
	Papillite
	Décollements séreux rétiniens
Examens complémentaires	*Angiographie à la fluorescéine* : les nodules de Dalen-Fuchs sont hypofluorescents aux temps précoces puis s'imprègnent progressivement à la phase tardive ; l'aspect fluoroangiographique peut être proche de celui de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ou de l'épithéliopathie en plaques
	Angiographie au vert d'indocyanine : taches hypofluorescentes aux temps intermédiaires, diffuses, restant hypofluorescentes aux temps tardifs
	Échographie oculaire B (sonde 20 MHz) : épaississement choroïdien diffus
	Tomographie en cohérence optique : décollements séreux rétiniens

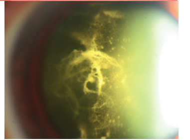




Fig. 40-1 ***Fond d'œil droit à la phase initiale d'une ophtalmie sympathique montrant de multiples taches blanc jaunâtre profondes, un décollement séreux rétinien multifocal et une hyperhémie papillaire.*** *L'aspect du fond d'œil est celui d'une épithéliopathie en plaques.*

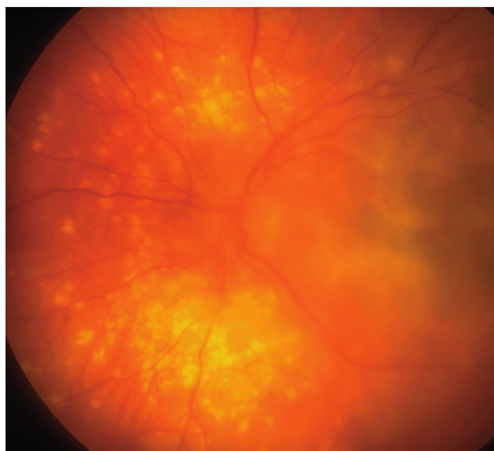


Fig. 40-2 ***Fond d'œil gauche montrant de multiples taches jaunâtres de petite taille à disposition péripapillaire, associées à une hyalite.***

SIGNES ANGIOGRAPHIQUES, ASPECT EN TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

À la phase intermédiaire de la séquence d'angiographie à la fluorescéine, les images d'ophtalmie sympathique comportent de nombreux points hyperfluorescents au niveau de l'épithélium pigmentaire (fig. 40-5). Les nodules de Dalen-Fuchs apparaissent hyperfluorescents. Un œdème papillaire angiographique est fréquent. L'atteinte des vaisseaux rétiniens, inconstante, entraîne de manière habituelle une hyperfluorescence de la paroi des vaisseaux.

En angiographie au vert d'indocyanine (fig. 40-6), les lésions choroïdiennes actives sont hypofluorescentes à la phase intermédiaire de la séquence [14].

Étant donné la rareté de la maladie, peu de cas d'ophtalmie sympathique ont encore été étudiés en OCT. Les cas rapportés montrent des décollements séreux rétiniens (fig. 40-7), une désorganisation et un amincissement de la rétine interne, associé à une désintégration de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire [15].



Fig. 40-3 ***Autre aspect possible d'ophtalmie sympathique chez un patient âgé de trente et un ans aux antécédents de glaucome congénital bilatéral multi-opéré avec œil adelphe en phtise.*** *Noter l'absence de hyalite et la confluence des taches associées à des décollements séreux rétiniens du pôle postérieur.*



Fig. 40-4 ***Aspect cicatriciel de nodules de Dalen-Fuchs après traitement.***

SIGNES EXTRAOCULAIRES

De rares cas avec atteinte neuroméningée ont été rapportés [16]. Les signes cliniques comportent des céphalées et des signes méningés. Une méningite lymphocytaire généralement discrète peut être révélée par la ponction lombaire. Une hypoacousie de perception est occasionnellement observée, en rapport avec une réaction immunitaire croisée entre des antigènes uvéaux et ceux de l'oreille interne.

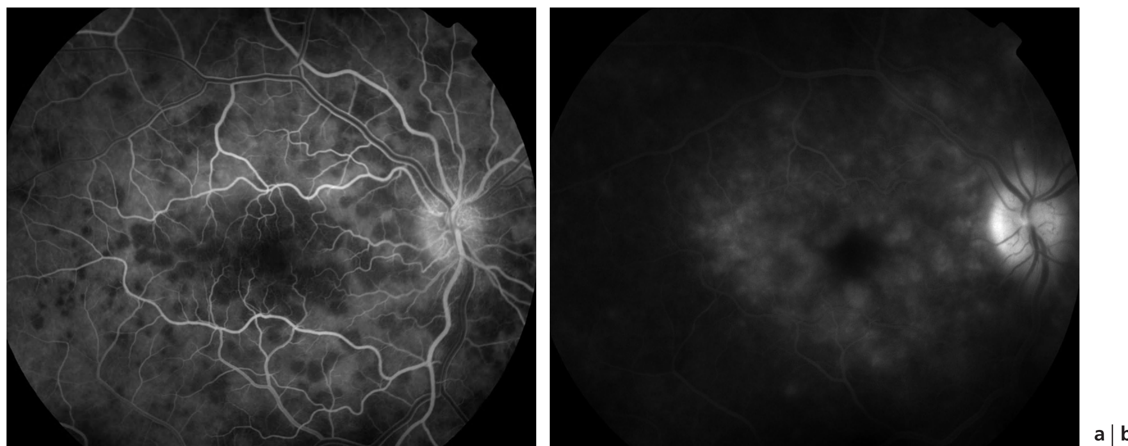


Fig. 40-5 ***Angiographie à la fluorescéine.*** **a.** *Temps précoce (19 secondes).* **b.** *Temps tardif (5 minutes). Nombreuses taches hypofluorescentes avec imprégnation progressive à la phase tardive et hyperfluorescence papillaire.*

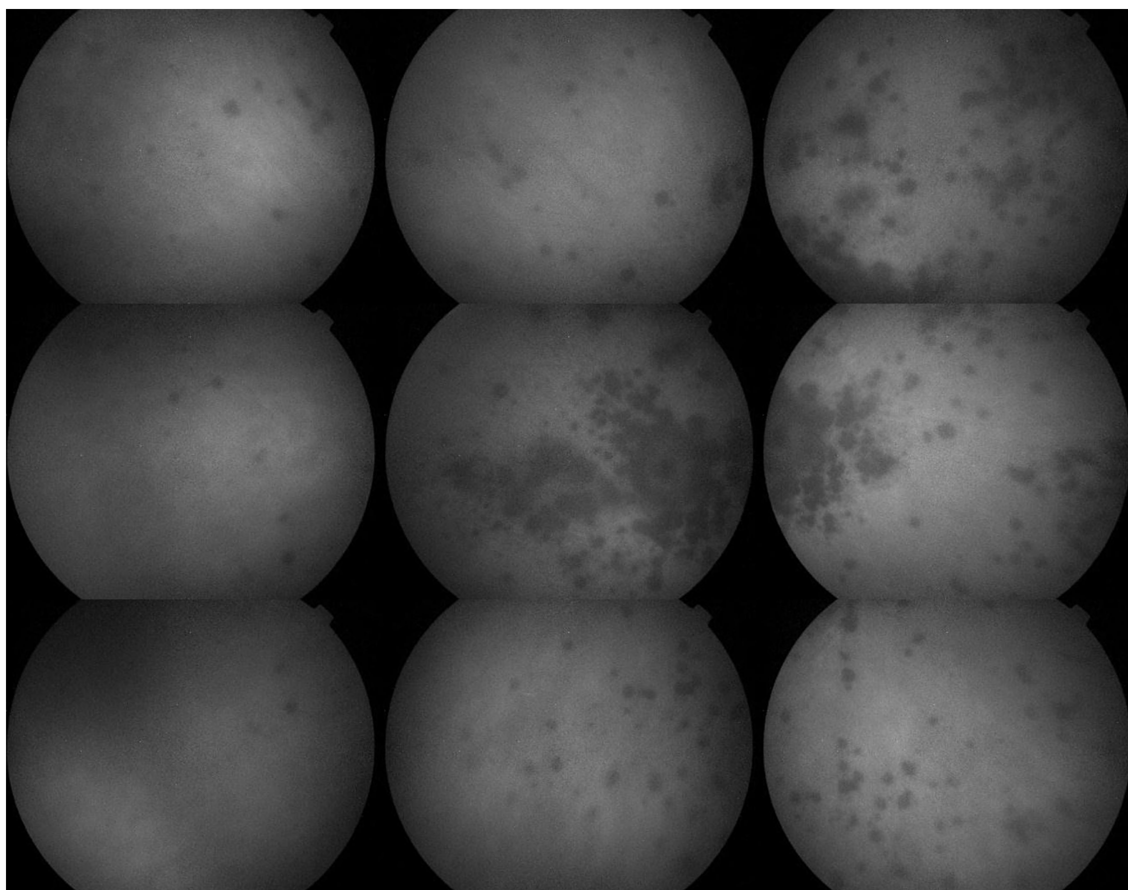


Fig. 40-6 ***Angiographie au vert d'indocyanine.*** *Taches hypofluorescentes arrondies de petite taille et confluentes en région péripapillaire réparties au niveau de tout le fond d'œil. Les taches demeurent hypofluorescentes tout au long de la séquence angiographique.*

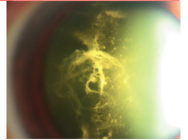
Bien que des cas avec vitiligo et poliose aient également été décrits, ces manifestations doivent faire évoquer une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, dont les manifestations peuvent par ailleurs être proches de celles de l'ophtalmie sympathique.

Afin d'éviter toute confusion, les critères diagnostiques révisés de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada comportent : « *Absence d'antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie oculaire ayant précédé le début de l'uvéite.* »

Traitement

TRAITEMENT MÉDICAL

Les principes du traitement de l'ophtalmie sympathique correspondent à ceux de toute panuvéite bilatérale sévère : le traitement doit être institué le plus précocement possible, de manière « agressive », puis diminué avec prudence.



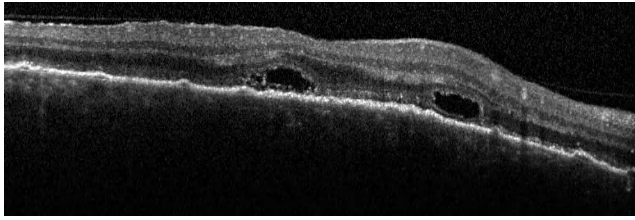


Fig. 40-7 ***Aspect en OCT*** **(Spectralis)*.*** *Décollements séreux rétiniens multiples avec irrégularité de l'épithélium pigmentaire.*

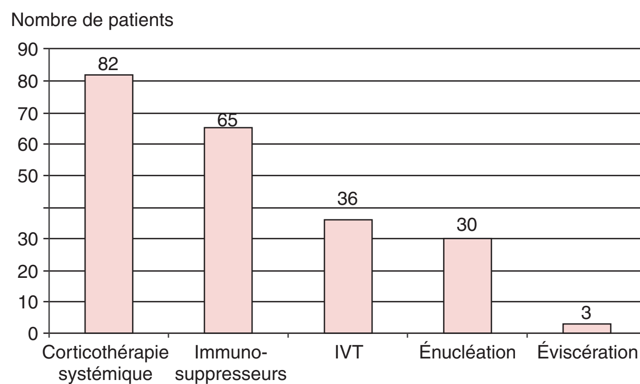


Fig. 40-8 ***Modalités thérapeutiques utilisées pour la prise en charge de l'ophtalmie sympathique.*** *(Revue de la littérature portant sur quatre-vingt-deux patients, d'après Castiblanco, 2009* [13]*.)*

À la phase initiale du traitement, la corticothérapie peut être débutée par bolus intraveineux de méthylprednisolone, de 500 mg à 1 g par jour pendant trois jours consécutifs, relayés par une corticothérapie *per os*, le plus fréquemment commencée à 1 mg/kg par jour. Une décroissance progressive est ensuite prescrite pendant plusieurs mois. Un arrêt du traitement ne doit être envisagé que si une période de rémission, sans aucun signe inflammatoire, a été observée pendant au moins six mois. La durée totale du traitement est variable, allant d'une année à un traitement à vie.

La place des traitements immunosuppresseurs dans la stratégie thérapeutique est discutée (fig. 40-8). Pour certains, ce type de traitement doit être proposé dès le diagnostic d'ophtalmie sympathique posé. Pour d'autres, l'adjonction d'un immunosuppresseur est proposée uniquement à visée d'épargne cortisonée, lorsque la dose-seuil nécessaire pour contrôler l'inflammation est supérieure au minimum acceptable au long cours. Cette dose-seuil au-dessus de laquelle un traitement immunosuppresseur est ajouté est habituellement aux environs de 10 mg par jour. Dans des cas d'ophtalmie sympathique particulièrement sévère, l'association de deux immunosuppresseurs peut être proposée. Les molécules utilisées dans des cas d'ophtalmie sympathique ont été la ciclosporine, le cyclophosphamide, l'azathioprine et le chlorambucil.

Des injections intravitréennes de triamcinolone ont été proposées à la phase initiale du traitement dans des cas sévères d'ophtalmie sympathique et, parfois, de manière plus répétée [17, 18]. Cependant, chez des patients monophtalmes, le rapport bénéfice/risque de la répétition des injections intravitréennes doit être mûrement pesé.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'éviscération ou l'énucléation de l'œil traumatisé sont proposées de manière indiscutable lorsque celui-ci est douloureux et non voyant. Bien que l'énucléation ait l'avantage de retirer l'ensemble du tissu uvéal de l'œil sympathisant, l'éviscération est la procédure généralement proposée. Le sujet demeure cependant controversé [19]. De même, l'intérêt de l'éviscération ou de l'énucléation d'un œil traumatisé pour la prévention du risque d'ophtalmie sympathique demeure débattu. Il a été généralement admis que le risque d'ophtalmie sympathique était extrêmement faible lorsque l'énucléation ou l'éviscération d'un œil traumatisé était effectuée dans les dix jours suivant l'accident. En revanche, une fois enclenchés les mécanismes immunologiques en œuvre dans l'ophtalmie sympathique, l'influence de l'énucléation ou de l'éviscération de l'œil traumatisé sur la réaction d'uvéite dans l'œil adelphe est probablement limitée ou nulle [20].

Évolution et pronostic

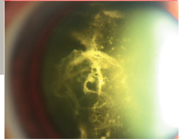
Outre les complications communes à toutes les panuvéites (cataractes, glaucome…), les ophtalmies sympathiques peuvent se compliquer de fibrose sous-rétinienne, d'atrophie optique, d'atrophie choroïdienne et/ou rétinienne. Quelques cas de néovascularisation choroïdienne ont été rapportés [21]. Aux stades ultimes d'une évolution non contrôlée, une phtise du globe peut être observée.

Dans une récente revue de la littérature, Castiblanco *et al.* rapportent une amélioration de l'acuité visuelle chez 70 % des patients — dont près de 60 % avec une acuité visuelle en fin de suivi supérieure ou égale à 5/10 —, une stabilisation chez 19 % des patients et une détérioration chez 11 % des patients [13]. Dans l'étude prospective conduite par Kilmartin *et al.*, 75 % des patients avaient une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 à un an de suivi [11]. Les patients dont l'évolution a été favorable sont les patients ayant bénéficié d'un traitement immunosuppresseur instauré précocement, ce qui témoigne une nouvelle fois de l'importance d'un diagnostic précoce et d'un traitement systémique adéquat de mise en œuvre rapide.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Albert DM, Diaz-Rohena R. A historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. *Surv Ophthalmol* 1989, *34* : 1-14.
[2] Marak GE. Recent advances in sympathetic ophthalmia. *Surv Ophthalmol* 1979, *23* : 141-156.
[3] Gürdal C, Erdener U, Irkeç M *et al*. Incidence of sympathetic ophthalmia after penetrating eye injury and choice of treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2002, *10* : 223-227.
[4] Kilmartin DJ, Dick AD, Forrester J. Prospective surveillance of sympathetic ophthalmia in the UK and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 259-263.
[5] Freidlin J, Pak J, Tessler HH *et al*. Sympathetic ophthalmia after injury in the Iraq war. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006, *22* : 133-134.
[6] Kilmartin DJ, Dick AD, Forrester JV. Commentary : sympathetic opthalmia risk following vitrectomy : should we counsel patients ? *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 448-449.
[7] Bechrakis NE, Müller-Stolzenburg NW, Helbig H *et al*. Sympathetic ophthalmia following laser cyclocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 80-84.
[8] Margo CE, Pautler SE. Granulomatous uveitis after treatment of a choroidal melanoma with proton-beam irradiation. *Retina* 1990, *10* : 140-143.
[9] Rao NA. Mechanisms of inflammatory response in sympathetic ophthalmia and VKH syndrome. *Eye* 1997, *11* : 213-216.
[10] Parikh JG, Saraswathy S, Rao NA. Photoreceptor oxidative damage in sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 866-875.

[11] Kilmartin DJ, Wilson D, Liversidge J *et al*. Immunogenetics and clinical phenotype of sympathetic ophthalmia in British and Irish patients. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 281-286.
[12] Atan D, Turner SJ, Kilmartin DJ *et al*. Cytokine gene polymorphism in sympathetic ophthalmia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 4245-4250.
[13] Castiblanco CP, Adelman RA. Sympathetic ophthalmia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, *247* : 289-302.
[14] Bernasconi O, Auer C, Zografos L *et al*. Indocyanine green angiographic findings in sympathetic ophthalmia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998, *236* : 635-638.
[15] Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castañeda RA *et al*. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 1680-1685.
[16] Kadayifçilar S, Irkeç M, Eldem B. Sympathetic ophthalmia associated with ocular and cerebral vasculitis : an angiographic and radiologic study. *Eur J Ophthalmol* 2003, *13* : 584-587.
[17] Chan P, Seiff B, Lyncoff H *et al*. Rapid recovery of sympathetic ophthalmia with treatment augmented by intravitreal steroids. *Retina* 2006, *26* : 243-247.
[18] Jonas JB, Spandau UH. Repeated intravitreal triamcinolone acetonide for chronic sympathetic ophthalmia. *Acta Ophthalmol Scand* 2006, *84* : 436.
[19] Bilyk JR. Enucleation, evisceration, and sympathetic ophthalmia. *Curr Opin Ophthalmol* 2000, *11* : 372-386.
[20] Chan CC, Roberge RG, Whitcup SM *et al*. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 597-600.
[21] Kinge B, Syrdalen P, Bjornsson OM. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to sympathetic ophthalmia. *Retina* 2005, *25* : 375-377.



Chapitre 41

Syndromes des taches blanches inflammatoires et syndromes apparentés

I. Meunier, C. Favard, S. Y. Cohen, H. Oubraham, C. Arndt

Syndromes des taches blanches inflammatoires : ce qui est admis

Définition commune

Il s'agit d'entités cliniques distinctes correspondant à une atteinte variable des couches externes de la rétine, de l'épithélium pigmentaire et/ou de la choroïde [1, 2, 3]. Sont ainsi rapprochés :

– le syndrome des taches blanches multiples évanescentes (MEWDS, *Multiple Evanescent White Dot Syndrome*) ;

– les choroïdites multifocales (CMF), dont les choroïdites ponctuées internes (PIC) ;

– les neurorétinopathies aiguës maculaires (AMN, *Acute Macular Neuroretinopathy*) ;

– les rétinopathies occultes externes zonales aiguës (AZOOR, *Acute Zonal Occult Outer Retinopathy*).

Les taches blanches sont l'apanage des choroïdites multifocales et du syndrome des taches blanches évanescentes.

Hypothèse étiopathogénique commune, prédisposition

Ces différentes affections correspondraient à des réponses variables en fonction d'une prédisposition génétique et de réactions inflammatoires immunes ou auto-immunes anormalement déclenchées par des facteurs environnementaux, notamment viraux (varicelle et MEWDS, virus d'Epstein-Barr et choroïdite multifocale, vaccin contre l'hépatite B).

Cette hypothèse génétique et immune [2] concorde avec :

– la prédominance féminine ;

– l'atteinte de sujets jeunes, âgés de vingt à quarante-cinq ans ;

– les formes récidivantes et chroniques ;

– l'observation possible dans le temps de plusieurs de ces syndromes chez un même patient.

La myopie est une prédisposition à ces syndromes : ils touchent préférentiellement la femme jeune myope.

Signes fonctionnels communs

Les patients rapportent une baisse d'acuité visuelle variable, brutale, unilatérale ou bilatérale, des déficits du champ visuel (scotomes paracentraux parfois scintillants), des photopsies évocatrices et des corps flottants (tableaux 41-I et 41-II).

L'élément sémiologique majeur de ces syndromes est l'existence de *déficits du champ visuel non expliqués par les modifications du fond d'œil*. Le fond d'œil est normal dans 50 % des cas de rétinopathies occultes externes zonales aiguës.

Altérations électrophysiologiques

Les réponses électrophysiologiques sont altérées dans ces syndromes à l'exception de la neurorétinopathie maculaire aiguë (tableau 41-III). L'atteinte est variable (atteinte des cônes, des bâtonnets ou mixte), réversible (MEWDS) ou non [4-8].

L'ERG multifocal retrouve une atteinte maculaire avec une diminution des amplitudes dans les hexagones correspondant aux scotomes. Le pic fovéal est respecté dans un seul de ces syndromes : la rétinopathie occulte externe zonale aiguë — pas d'atteinte maculaire dans 75 % des cas. Les anomalies sont transitoires dans le syndrome des taches blanches évanescentes, définitives dans les choroïdites multifocales.

Quid de l'élargissement de la tache aveugle : signe clinique ou syndrome ?

L'élargissement de la tache aveugle est plus un signe clinique qu'un syndrome [3, 9, 10]. On ne pourra le retenir comme diagnostic éventuel que chez un patient vu précocement sans taches rétiniennes à l'angiographie à la fluorescéine, ni lésions hypofluorescentes à l'angiographie au vert d'indocyanine, et ce jusqu'à normalisation du champ visuel.

Deux hypothèses sont proposées : l'élargissement de la tache aveugle serait lié à l'atteinte préférentielle des bâtonnets (distribution péripapillaire avec extension nasale du gradient de densité bâtonnets/cônes) ou à l'atteinte préférentielle des secteurs « rétiniens » vascularisés par les artères ciliaires courtes (atteinte virale).

Tableau 41- I – Signes fonctionnels.

	ABSE	MEWDS	CMF	AZOOR	AMN
Baisse d'acuité	Oui	Oui	Oui	Non (75 % des cas)	Oui
Scotomes	Élargissement de la tache aveugle	Scotomes temporaux	Scotome en secteur nasal	Scotomes centraux progressant sur plusieurs mois englobant souvent la tache aveugle	Scotomes centraux
Élargissement de la tache aveugle	100 %	Fréquent	50 %-90 %	87 %	Non
Photopsies	Oui	Oui	Rares	88 % Colorées, mouvements amiboïdes	50 %

ABSE, syndrome d'élargissement de la tache aveugle ; MEWDS, syndrome des taches blanches évanescentes ; CMF, choroïdites multifocales ; AZOOR, rétinopathie occulte externe zonale aiguë ; AMN, neurorétinopathie aiguë maculaire.

Tableau 41- II – Atteinte unilatérale ou bilatérale et signes inflammatoires.

	ABSE	MEWDS	CMF	AZOOR	ANM
Atteinte bilatérale	Oui	20 %	75 %	75 %	44 %
Inflammation du segment antérieur	Non	Rare	Oui	Non	Non
Inflammation du segment postérieur	Non	Oui, discrète, en regard de la papille	70 %	50 % (mais absente au début)	Non

Tableau 41- III – Altérations électrophysiologiques.

	ABSE	MEWDS	CMF	AZOOR	ANM
ERG champ total	Normal	Anormal dans 75 % des cas	Anormal (> 20 lésions)	Critère diagnostique	Normal
Cônes			Augmentation de la latence onde b	Anormal	
Bâtonnets		Diminution des réponses	Diminution des réponses	Anormal	
ERG multifocal	Normal	Anormal	Anormal	Anormal, sauf pic fovéal	Anormal
Hexagones périphériques		Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
Pic fovéal		Anormal	Anormal	Normal	Anormal

QUID DES REMANIEMENTS MACULAIRES ?

La fovéa est remaniée uniquement dans le syndrome des taches blanches évanescentes (aspect granité orangé) et la neurorétinopathie aiguë (lésions pétaloïdes rougeâtres dont la pointe se dirige vers la fovéa). Un cas d'association de ces deux affections a été publié.

QUID DE LA DISTINCTION DE CES SYNDROMES ?

Le syndrome des taches blanches multiples évanescentes, les choroïdites multifocales, la rétinopathie occulte externe zonale aiguë sont les trois principales entités (tableau 41-IV). Elles ont été individualisées et caractérisées respectivement par Jampol en 1984 [11], par Nozik et Dorsch en 1973 [12], par Gass en 1993 [13]. Cette distinction peut se justifier par une différence de présentation des lésions au fond d'œil (tableau 41-II) et par une différence d'évolution (tableau 41-V) et de pronostic : il existe indiscutablement une échelle de gravité de ces syndromes — qui peuvent correspondre à différents degrés cliniques d'un même processus pathogénique non connu. Ainsi, il y a une restitution *ad integrum* de l'acuité visuelle dans la forme typique du syndrome des taches blanches évanescentes ; la survenue de néovaisseaux choroïdiens est exceptionnelle. À l'inverse, le pronostic visuel est réservé dans les choroïdites multifocales où les néovaisseaux choroïdiens surviennent dans 40 % des cas.

QUID DE L'INTRICATION DE CES SYNDROMES ?

Il est possible, bien que rare, qu'un patient présente dans le temps plusieurs syndromes de taches blanches inflammatoires avec la succession CMF-MEWDS, MEWDS-CMF, AMN-MEWDS [9, 14, 15, 16]. Dans d'autres cas, l'atteinte peut être à la frontière de deux syndromes, avec un tableau de choroïdite multifocale anormalement associée à des altérations sévères et évolutives du champ visuel périphérique rappelant une rétinopathie occulte externe zonale aiguë. De même, quelques cas de syndrome des taches blanches évanescentes avec des lésions étendues péripapillaires comparables à celles d'une rétinopathie occulte externe zonale aiguë ont été publiés.

DIAGNOSTIC PRÉSUMÉ : ÉLIMINER UNE CAUSE, NOTAMMENT INFECTIEUSE

Il s'agit d'un diagnostic de présomption tenant compte des aspects cliniques (tableaux 41-IV et 41-V) puis des modalités évolutives. Le pronostic ne doit pas être établi dès la première consultation.

Certaines formes de sarcoïdose du sujet âgé, de syphilis, de tuberculose, d'histoplasmose peuvent reproduire un aspect de choroïdite multifocale, de rétinopathie occulte externe zonale aiguë (tableau 41-VI).

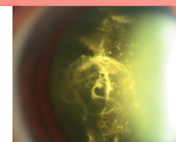


Tableau 41- IV – Caractéristiques cliniques, angiographiques et par tomographie en cohérence optique.

	ABSE	MEWDS	CMF	AZOOR	ANM
Rétine	Pas de taches	Taches blanches au pôle postérieur non confluentes, non pigmentées	Taches blanches et cicatricielles atrophiques, confluentes (« lame de sabre », « oreilles de Mickey »)	Pas de taches	Pas de taches
Fovéa	Normale	Aspect granité orangé	Normale	Normale	Lésions pétaloïdes brun rouge
Autofluorescence	Normale	Discrète autofluorescence	Lésions hypo-autofluorescentes	Zones atteintes hypo-autofluorescentes	Atteinte maculaire mieux visible
Angiographie à la fluorescéine	Pas d'œdème papillaire	Taches blanches hyperfluorescentes en couronne périfovéolaire	Taches blanches hypofluorescentes aux temps précoces puis hyperfluorescentes	Normale ou vaisseaux de calibre diminué	Normale
Angiographie au vert d'indocyanine	Normale	Aspect très évocateur : taches hypofluorescentes disséminées à l'ensemble de la rétine	Taches hypofluorescentes	Normale	Normale
OCT	Normale	Simple discontinuité éphémère de la ligne des photorécepteurs	Épaississement focal hyper-réflectif de toutes les couches rétiniennes	Perte de la ligne des photorécepteurs dans les zones atteintes	Augmentation de la distance ligne des photorécepteurs-ligne de l'épithélium pigmentaire dans l'aire fovéolaire

Tableau 41- V – Modalités évolutives.

	ABSE	MEWDS	CMF	AZOOR	AMN
Durée de l'épisode		2 mois	Quelques semaines	Sur plusieurs mois (+++)	
Restitution *ad integrum*	Oui	Oui	Non	Non	Partielle, lente
Récidive	Rare	Rare (< 10 %)	Oui (critère)	33 %	Rare
Néovaisseaux	Rares	Rares (quelques cas)	40 %	Rarissimes	Non décrits

Tableau 41- VI – Principaux diagnostics différentiels.

Causes infectieuses	Causes non infectieuses
Tuberculose Syphilis Maladie de Lyme Toxoplasmose CMV, herpès, zona Neurorétinite unilatérale diffuse subaiguë (nématodes) Histoplasmose oculaire (zones endémiques)	Sarcoïdose Choriorétinopathie de type *birdshot* Ophtalmie sympathique Vogt-Koyanagi-Harada Épithéliopathies en plaques Syndromes paranéoplasiques

Syndrome des taches blanches évanescentes

Le syndrome des taches blanches évanescentes (MEWDS, *Multiple Evanescent White Dot* Syndrome) est une affection rare, avec soixante-neuf cas publiés entre 1984 et 1994. Il touche une femme jeune, de vingt à quarante ans (sex-ratio 3:1 ; extrêmes : quatorze ans à cinquante-sept ans ; âge moyen : vingt-huit ans). Les signes fonctionnels sont communs à l'ensemble des syndromes des taches blanches. L'atteinte est le plus souvent unilatérale (80 % des cas). La baisse d'acuité est très variable, allant de 1/20 à la notion de flou visuel avec une acuité conservée à 10/10.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le tableau clinique typique associe des taches blanches *évanescentes*, un remaniement maculaire, une inflammation modérée du nerf optique [17]. L'inflammation vitréenne est minime avec une hyalite en regard de la papille. La zone fovéolaire qui n'est pas intéressée par les taches inflammatoires prend un aspect granuleux orangé avec perte du reflet fovéolaire. Ce remaniement est relativement spécifique des MEWDS, bien qu'il puisse parfois être confondu avec le remaniement des neurorétinopathies aiguës maculaires.

SIGNES NÉGATIFS

Il n'y a pas d'œdème intrarétinien, de vascularites rétiniennes (rares) et d'inflammation du segment antérieur (rare).

PARTICULARITÉS DES TACHES BLANCHES

Les taches blanches, discrètes et de petite taille (50 µm à 100 µm), sont confinées au pôle postérieur, dans la zone périfovéolaire et péripapillaire. Les taches ne sont ni pigmentées ni confluentes (fig. 41-1 à 41-3).

En angiographie à la fluorescéine, les taches sont hyperfluorescentes dès les temps précoces et tout au long de la séquence. Elles sont plus nombreuses, avec une disposition évocatrice en couronne périfovéolaire (*wreath-like pattern*). Il existe également des taches en péripapillaire (rétine nasale comprise).

L'hyperfluorescence précoce de taches blanches est très en faveur d'un MEWDS. Cette hyperfluorescence n'est pas liée à l'effet

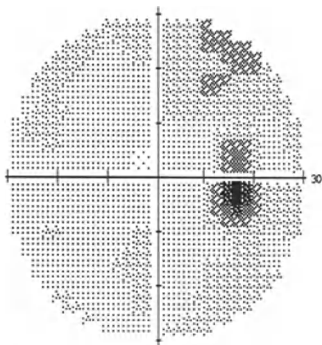
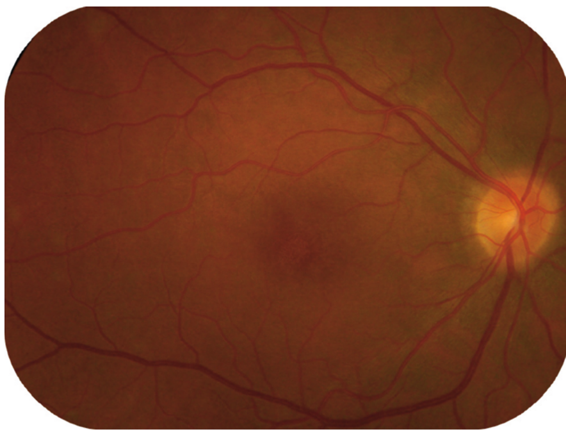
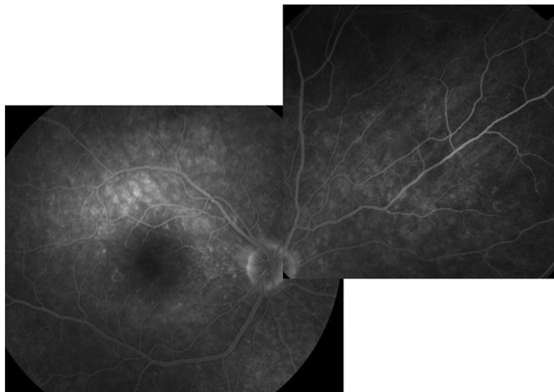
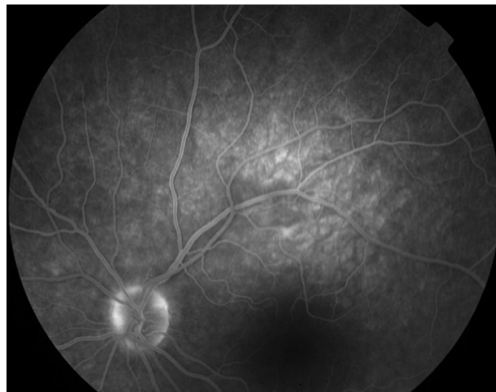


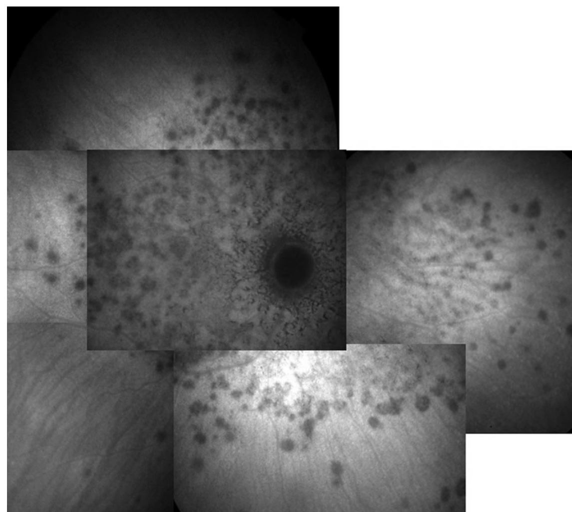
Fig. 41-1 ***MEWDS. Forme typique de syndrome des taches blanches évanescentes chez une jeune femme modérément myope. Baisse d'acuité visuelle de l'œil droit à 2/10.*** **a.** *Champ visuel. Élargissement de la tache aveugle à l'œil droit.* **b.** *Clichés couleurs. Taches blanches discrètes en temporal de la fovéa qui est remaniée (aspect granité) à l'œil droit.* **c.** *Angiographie à la fluorescéine. Discrètes taches hyperfluorescentes de petite taille en couronne périfovéolaires caractéristiques. Hyperfluorescence papillaire bilatérale modérée.* **d.** *Angiographie au vert d'indocyanine. Taches hypofluorescentes disséminées au pôle postérieur et en périphérie. Noter la confluence de certaines taches avec un anneau péripapillaire. À l'œil gauche, non symptomatique, quelques taches en périphérie et en péripapillaire.* **e.** *Coupes en tomographie en cohérence optique. La ligne des photorécepteurs est respectée aux deux yeux.*

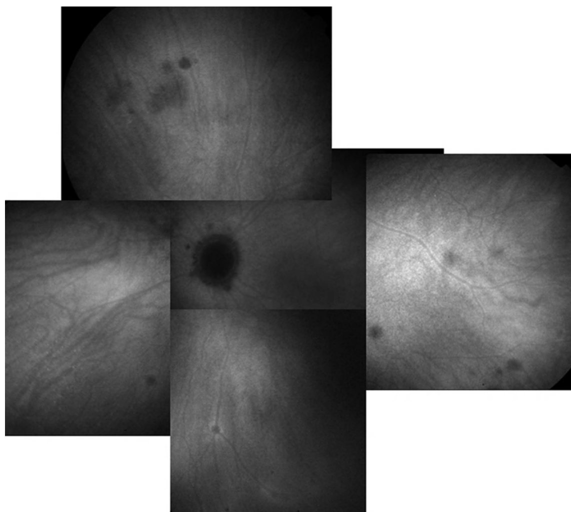


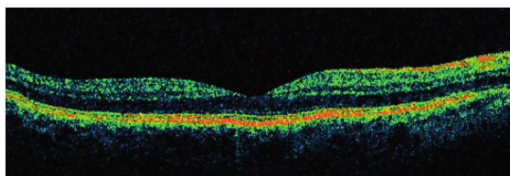


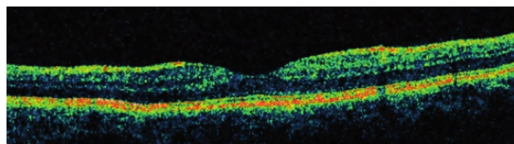












a	
b1	b2
c1	c2
d1	d2
e1	e2

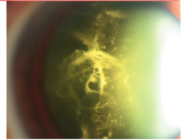


Fig. 41-2 ***MEWDS. Syndrome des taches blanches évanescentes chez une jeune fille de cinq ans. Baisse d'acuité visuelle à l'œil droit à 3/10. Disparition des taches, persistance de l'œdème papillaire à l'angiographie à la fluorescéine et aspect évocateur à l'angiographie au vert d'indocyanine.*** **a.** *Clichés couleurs. Le pôle postérieur est normal aux deux yeux. On note en périphérie nasale quelques taches blanches discrètes. Ces taches ne sont ni pigmentées, ni atrophiques.* **b.** *Angiographie à la fluorescéine. Hyperfluorescence de la papille, discrète coloration des taches périphériques à l'œil droit. Pas de taches périfovéolaires.* **c.** *Angiographie au vert d'indocyanine. Taches hypofluorescentes disséminées au pôle postérieur et en périphérie. Noter l'infiltrat hypofluorescent maculaire expliquant la baisse d'acuité visuelle. Quelques taches en périphérie et en péripapillaire à l'œil gauche asymptomatique.*

a1	a2
b1	b2
c1	c2

« fenêtre » classique défini par la perte des cellules de l'épithélium pigmentaire mais probablement au « tissu inflammatoire », entraînant la perte du masquage de la fluorescence choroïdienne par les cellules de l'épithélium — qui sont en nombre conservé.

L'atteinte en angiographie au vert d'indocyanine est marquée, diffuse [18]. Les lésions sont beaucoup plus nombreuses qu'en angiographie à la fluorescéine (fig. 41-1*d*, 41-2c et 41-3e et *f*). Elles sont hypofluorescentes, disséminées au pôle postérieur et à l'ensemble de la moyenne périphérie, particulièrement visibles par contraste aux temps tardifs de la séquence au vert d'indocyanine. Ces lésions peuvent confluer, créant de larges zones hypofluorescentes avec une prédilection périmaculaire et péripapillaire. On retrouve un anneau hypofluorescent péripapillaire notamment en cas d'élargissement de la tache aveugle.

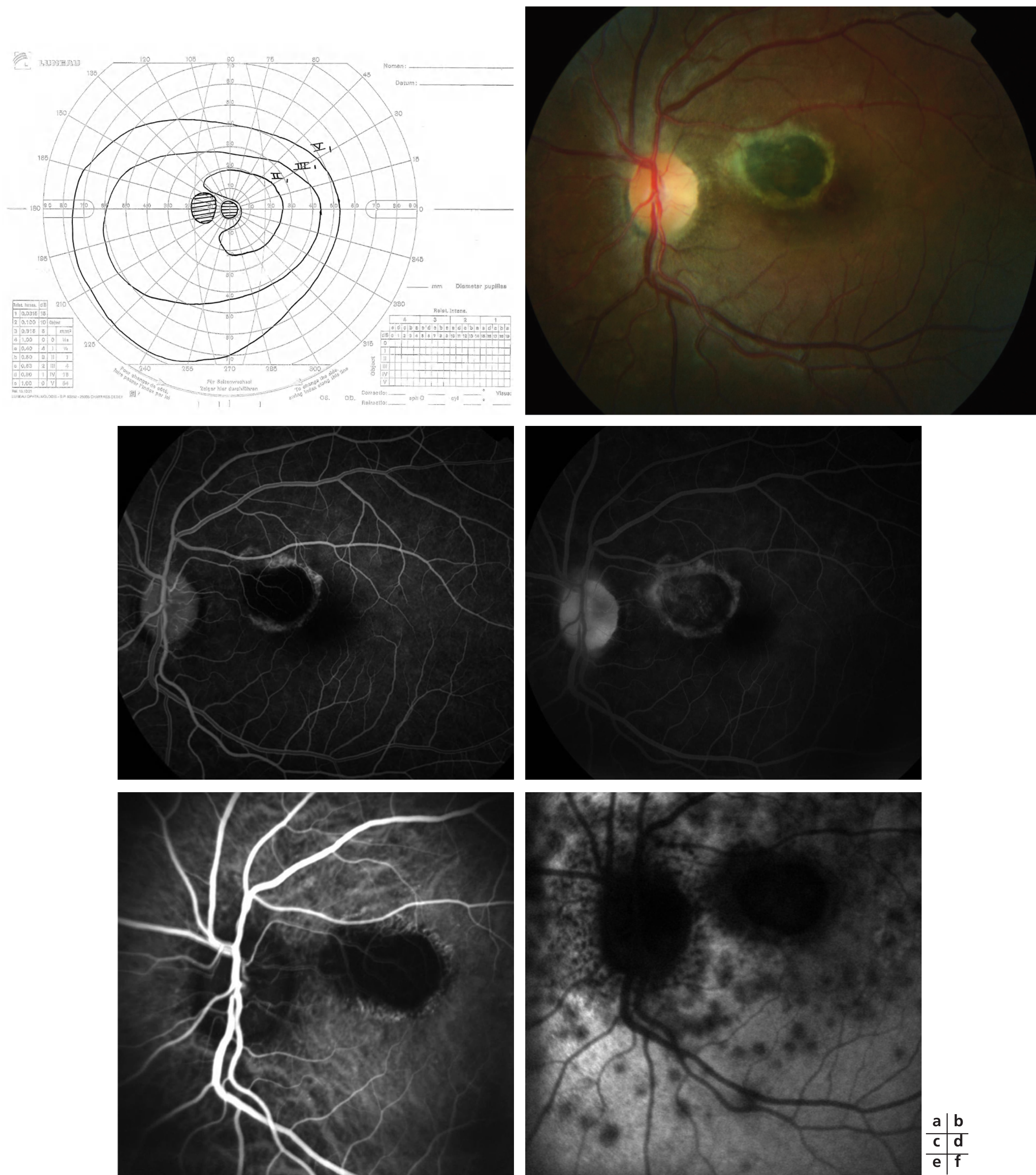


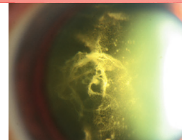
Fig. 41-3 ***MEWDS. Place de l'angiographie au vert d'indocyanine. Syndrome des taches blanches évanescentes chez une femme jeune traitée six ans auparavant par photocoagulation laser pour des néovaisseaux choroïdiens à l'œil gauche. La patiente consulte pour un scotome central ; l'acuité est conservée à 10/10.*** **a.** *Champ visuel de Goldman. Scotome central avec élargissement de la tache aveugle.* **b.** *Cliché couleur. Lésion pigmentée atrophique (laser).* **c.** et **d.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (c), temps tardif (d). Discrètes lésions hyperfluorescentes en temporal, hyperfluorescence papillaire.* **e.** et **f.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (e), temps tardif (f). L'aspect est ici évocateur d'un syndrome des taches blanches évanescentes, avec de multiples lésions hypofluorescentes disséminées au pôle postérieur et en périphérie.*

PARTICULARITÉ DES CLICHÉS EN AUTOFLUORESCENCE

Il existe de multiples zones discrètement autofluorescentes au pôle postérieur et en moyenne périphérie, qui vont disparaître dès la normalisation de l'acuité visuelle [19].

IMAGERIE PAR TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

Les taches n'ont pas de traduction en OCT (fig. 41-1e). On note cependant des modifications de la réflectivité des couches externes de la rétine avec une perte de la continuité de la ligne des



photorécepteurs (ligne hyper-réflective) à la phase symptomatique dans la région maculaire et fovéolaire [18, 20]. Ces anomalies sont transitoires.

APPORT DE L'ÉLECTRORÉTINOGRAMME

L'ERG « champ total » a un intérêt en cas de doute entre un syndrome des taches blanches évanescentes (macula orangée et granulaire) et une neurorétinite aiguë (lésions pétaloïdes rougeâtres maculaires) [6, 8]. Les réponses scotopiques à l'ERG « champ total » sont diminuées dans 75 % des cas de MEWDS et normales dans la neurorétinite maculaire (tableau 41-III).

À l'ERG multifocal, les anomalies sont unilatérales, transitoires ou « évanescentes », avec une diminution des amplitudes des ondes N1 et P1. Au tout début des signes cliniques, les amplitudes des ondes N1 et P1 peuvent être toutefois subnormales. Cet examen a un intérêt dans le diagnostic différentiel avec le syndrome d'élargissement de la tache aveugle (absence d'atteinte maculaire).

ÉVOLUTION

Ce critère est essentiel. Les taches sont fugaces, disparaissant en moins de trois semaines (tableau 41-V). Elles peuvent laisser place à de discrètes altérations de l'épithélium pigmentaire. Il n'y a pas d'atrophie choriorétinienne. L'aspect granité de la macula, l'œdème papillaire, les anomalies de l'angiographie au vert d'indocyanine et de l'ERG peuvent persister quelque temps après la résorption des taches (fig. 41-2, *b* et *c*).

PRONOSTIC

Dans la forme typique non récidivante, l'acuité visuelle remonte spontanément en un à deux mois et les taches disparaissent sans laisser de cicatrices. Les patients présentant un élargissement de la tache aveugle peuvent mettre plus de temps pour s'améliorer mais la récupération sera là encore complète (tableau 41-VII).

TRAITEMENT

Aucun traitement n'est proposé compte tenu de l'évolution favorable.

ÉVOLUTION ATYPIQUE

Les récidives sont rares (moins de 10 % des cas), les néovaisseaux choroïdiens exceptionnels.

Il reste à souligner l'association possible avec une rétinopathie occulte externe zonale aiguë (dix-huit cas). Ces deux tableaux peuvent s'observer simultanément (au moins cinq cas) ou se succéder (MEWDS puis AZOOR).

Tableau 41- VII – Pronostic visuel.

Syndrome	AV > 4/10 aux deux yeux	AV > 5/10 sur un œil	AV < 1/10 sur un œil	Cécité légale
MEWDS (en l'absence de néovaisseaux)	100 %	100 %	0 %	0 %
CMF	50 %	60 %	45 %	7 %
AZOOR	–	68 %	–	18 %
AMN	100 %	100 %		0 %

MEWDS, syndrome des taches blanches évanescentes ; CMF, choroïdites multifocales ; AZOOR, rétinopathie occulte externe zonale aiguë ; AMN, neurorétinopathie aiguë maculaire.

Choroïdites multifocales et syndromes apparentés

Les choroïdites multifocales (CMF, *multifocal choroiditis and panuveitis*) ont été individualisées, séparées de l'histoplasmose oculaire par Nozik et Dorsch en 1973 [12]. La France n'est pas située dans une zone d'endémie de l'histoplasmose. Ce syndrome de taches blanches inflammatoires comporte des lésions choriorétiniennes proches de celles de l'histoplasmose oculaire mais se singularise par une inflammation intraoculaire (70 % des cas). La présence d'une hyalite marquée ou d'un tyndall antérieur n'est pas en faveur d'un syndrome des taches blanches évanescentes et permet d'exclure une histoplasmose oculaire.

Les choroïdites multifocales touchent le plus souvent la femme jeune (âge moyen : trente-quatre ans, extrêmes : neuf ans à soixante-dix ans), modérément myope (+ 2,5 à – 9). Cette forme du sujet jeune est à séparer des choroïdites multifocales périphériques du sujet âgé.

Les signes fonctionnels sont communs à l'ensemble des syndromes des taches blanches. Toutefois, les patients mentionnent rarement des photopsies — plus évocatrices de MEWDS et d'AZOOR. Les déficits du champ visuel sont fréquents avec, notamment, un élargissement de la tache aveugle (50 % des cas) et une atteinte préférentielle du champ nasal. La baisse d'acuité est très variable, allant de 1/20 à la notion de flou visuel avec une acuité conservée à 10/10. L'atteinte est bilatérale (75 % des cas), récidivante.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ce syndrome associe une inflammation oculaire, la coexistence de taches blanches actives et de taches atrophiques et pigmentées cicatricielles, une atrophie péripapillaire (« oreilles de Mickey ») et des lésions linéaires pigmentées et atrophiques en périphérie rétinienne (*linear streaks*) [12, 21].

PARTICULARITÉS DES TACHES

Les lésions choriorétiniennes, localisées au niveau de l'épithélium pigmentaire, sont plus nombreuses (plus de cinq lésions maculaires) et plus petites que celles de l'histoplasmose oculaire (50 µm à 400 µm). On distingue des lésions inflammatoires blanches actives et des lésions cicatricielles pigmentées et atrophiques (fig. 41-4). Les lésions peuvent confluer — contrairement à celles du MEWDS —, avec des images en « lame de sabre » au pôle postérieur (*sword-like lesions*), en « oreilles de Mickey » autour de la papille (*Mickey ears*) et de lignes atrophiques et pigmentées en périphérie rétinienne (*linear streaks*) (fig. 41-5 et 41-6). L'affection étant récidivante, la coexistence de lésions actives et de lésions cicatricielles est classique dans les choroïdites multifocales.

Les lésions actives, blanches ou grises à bords flous, sont hypofluorescentes aux temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine et se colorent progressivement. Les lésions cicatricielles atrophiques, plus ou moins pigmentées, donnent un effet « fenêtre ».

En angiographie au vert d'indocyanine, les lésions cicatricielles sont très sombres, superposables en nombre et en taille à celles de l'angiographie à la fluorescéine. Les lésions actives sont hypofluorescentes, disséminées à l'ensemble de la rétine, volontiers confluentes dans la zone maculaire et péripapillaire [22]. Ces anomalies sans correspondance avec l'angiographie à la fluorescéine disparaissent complètement en phase non inflammatoire. Il n'y a aucune lésion hyperfluorescente en angiographie au vert d'indocyanine au pôle postérieur, contrairement à ce qui est observé dans la pseudo-histoplasmose (fig. 41-3e et *f*, 41-7*h*, et 41-10).

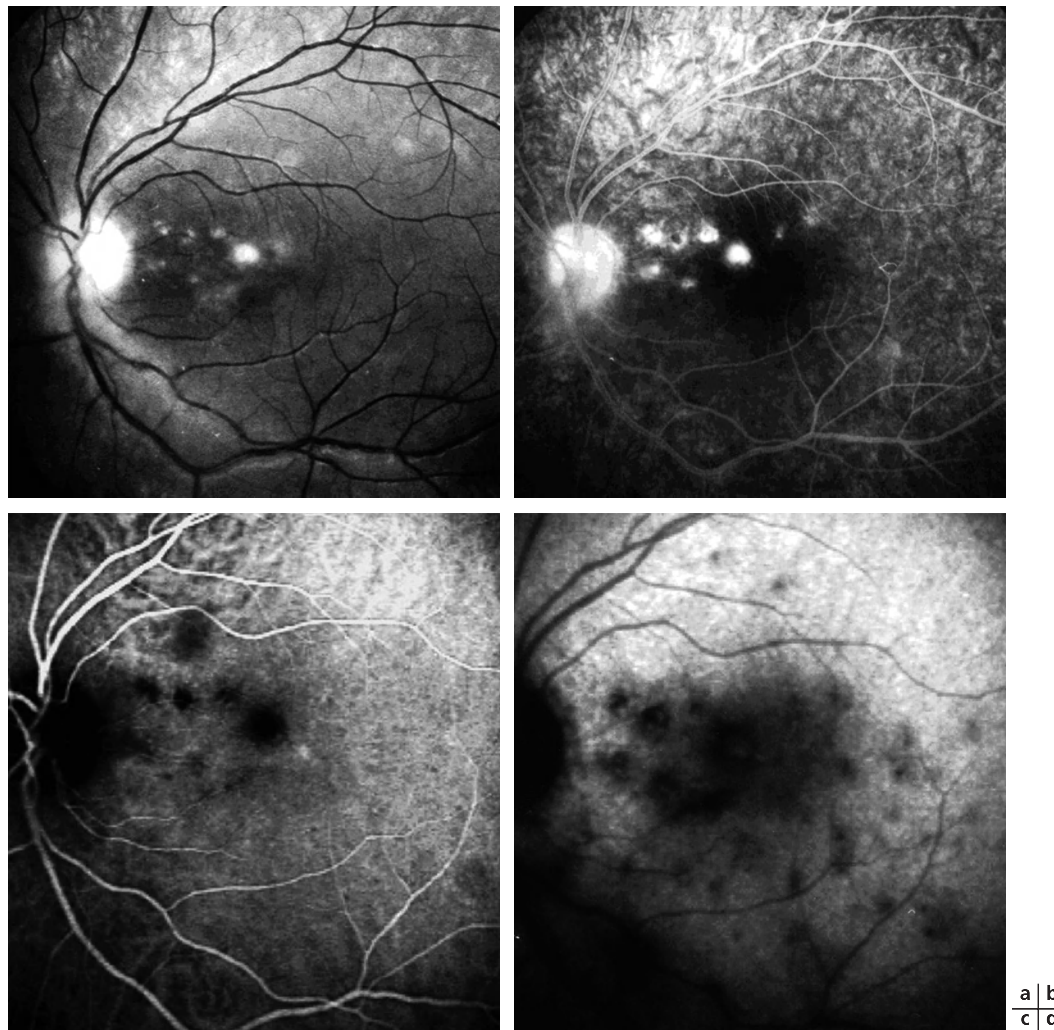


Fig. 41-4 ***CMF. Choroïdite multifocale d'aspect évocateur avec coexistence de lésions actives et de lésions cicatricielles*****. a.** *Cliché monochromatique vert. Lésions multiples de petite taille, actives et cicatricielles, pigmentées.* **b.** *Angiographie à la fluorescéine. Les lésions actives sont hypofluorescentes aux temps précoces, les lésions cicatricielles se colorent en suivant la fluorescence choroïdienne.* **c.** *et* **d.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (c), temps tardif (d). Les lésions actives et cicatricielles hypofluorescentes sont plus nombreuses qu'en angiographie à la fluorescéine.*

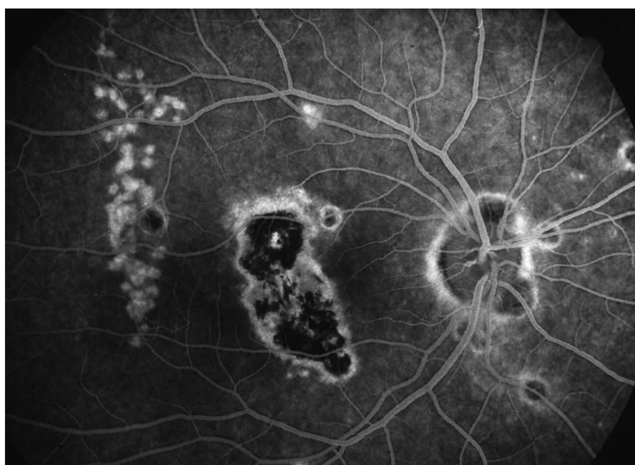


Fig. 41-5 ***CMF. Aspect évocateur de choroïdite multifocale en « lame de sabre ».*** *Quelques lésions cicatricielles péripapillaires. Les lésions actives sont peu nombreuses.*

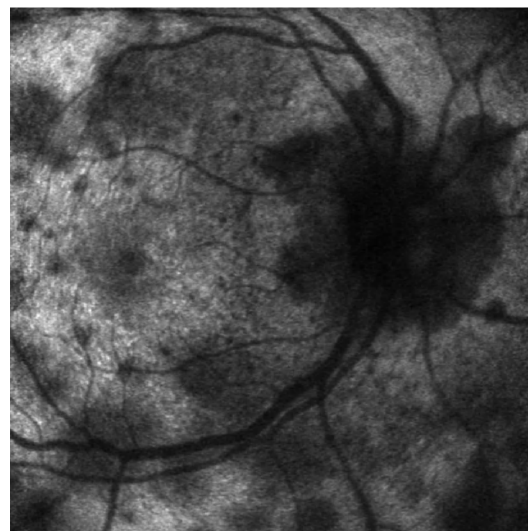


Fig. 41-6 ***CMF. Aspect évocateur de choroïdite multifocale en « oreilles de Mickey »*** *par confluences de taches péripapillaires sur le cliché au temps tardif de l'angiographie au vert d'indocyanine.*

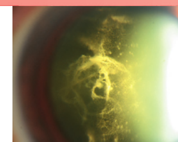


Fig. 41-7 ***CMF. Choroïdite multifocale compliquée de néovaisseaux choroïdiens à l'œil gauche*****.** **a.** *Cliché monochromatique vert.* **b.** *Cliché monochromatique bleu.* **c.** *à* **f.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoces (c, d), temps moyen (e), temps tardif (f). Taches multiples maculaires se colorant dès les temps précoces. Au temps moyen, seule la lésion juxtafovéolaire inférieure se colore, avec une diffusion aux temps tardifs. Il s'agit probablement de néovaisseaux.* **g.** *et* **h.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (g), temps tardif (h). L'ICG vient confirmer le diagnostic, la lésion inférieure étant hyperfluorescente (flèche).*

PARTICULARITÉ D'UN SYNDROME ANGIOGRAPHIQUE AU VERT D'INDOCYANINE

Il faut distinguer un tableau particulier en angiographie au vert d'indocyanine observé dans des cas de baisse d'acuité visuelle brutale sévère sans atteinte maculaire identifiable en angiographie à la fluorescéine. La baisse d'acuité est ici expliquée par de larges infiltrats maculaires ou péripapillaires denses et fortement hypofluorescents en angiographie au vert d'indocyanine. Dans ces cas d'infiltrats maculaires ou péripapillaires, une corticothérapie à forte dose conduit à une restitution le plus souvent complète de la fonction visuelle. Toutefois, ces infiltrats peuvent être récidivants et la récupération visuelle alors plus incomplète au fil des récidives, malgré la corticothérapie.

PARTICULARITÉ DES CLICHÉS EN AUTOFLUORESCENCE

Les clichés en autofluorescence permettent de voir de très nombreuses lésions hypo-autofluorescentes (jusqu'à plus d'une centaine), de petite taille (moins de 125 µm), non visibles au fond d'œil [23]. Ils ont un intérêt en cas de doute sur des néovaisseaux, qui sont clairement visibles par contraste et délimités par un liseré autofluorescent.

LÉSIONS ASSOCIÉES

Il est classique de noter un œdème papillaire (30 % des cas) ou/et un œdème maculaire (14 % des cas). Des lésions de vascularites rétiniennes sont fréquentes au cours des poussées inflammatoires. Ces vascularites sont non occlusives (un seul patient avec des néovaisseaux prépapillaires et prérétiniens).

APPORT DE LA TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

L'OCT aide à différencier les taches inflammatoires des néovaisseaux choroïdiens [24]. Les taches inflammatoires actives se traduisent par des épaississements focaux des couches externes et de réflectivité variable, la rétine « interne » sus-jacente semble désorganisée, sans phénomènes exsudatifs (fig. 41-8 et 41-9). Les lésions fusiformes hyper-réflectives des couches externes de la rétine, surmontées de cavités cystiques intrarétiniennes liées à l'infiltration liquidienne et, parfois, entourées par des décollements séreux rétiniens, correspondent à des néovaisseaux choroïdiens actifs. Au stade de fibrose, le néovaisseau reproduit l'aspect caractéristique d'une lésion saillante en dôme, avec une partie externe sans signal et une partie interne hyper-réflective.

PARTICULARITÉS DE L'ÉLECTRORÉTINOGRAMME

Les réponses scotopiques et les potentiels oscillatoires sont diminués ; la latence de l'onde b des réponses photopiques est augmentée [8]. L'atteinte est corrélée à la sévérité du tableau, en particulier au nombre de taches.

ÉVOLUTION

Les lésions actives vont cicatriser, laissant place à des lésions atrophiques et pigmentées. L'affection est récidivante, avec apparition de nouvelles taches. La bilatéralisation est de règle.

PRONOSTIC VISUEL GLOBAL DES CHOROÏDITES MULTIFOCALES

Six patients sur dix ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 à un œil (tableau 41-VII).

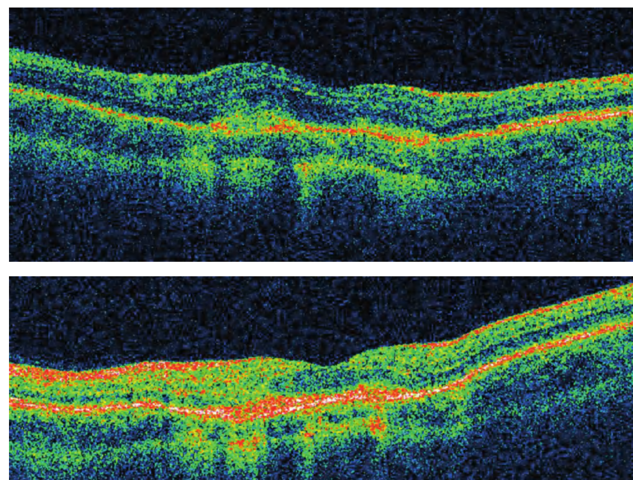


Fig. 41-8 **CMF. Sémiologie en tomographie en cohérence optique d'un foyer actif de choroïdite multifocale, puis cicatriciel à un mois post-corticothérapie à forte dose.** a | b **a.** *Foyer actif en OCT3 se traduisant par une zone de réflectivité anormale des couches externes de la rétine. La rétine sus-jacente semble désorganisée au-dessus du foyer, sans phénomènes exsudatifs.* **b.** *Aspect cicatriciel. L'épaisseur rétinienne est presque normalisée. La rétine neurosensorielle n'est plus désorganisée. Seul le plan de l'épithélium pigmentaire est épaissi et la ligne des photorécepteurs clairement discontinue de part en part du foyer cicatrisé.*

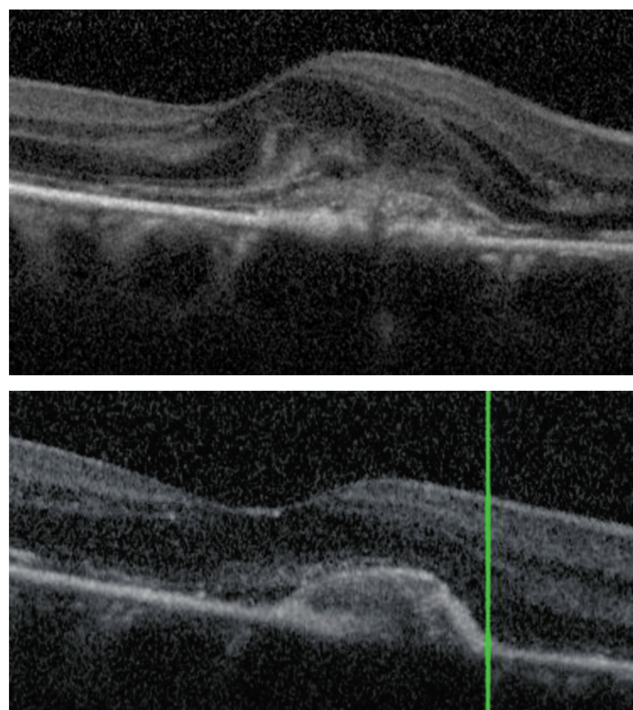
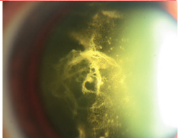
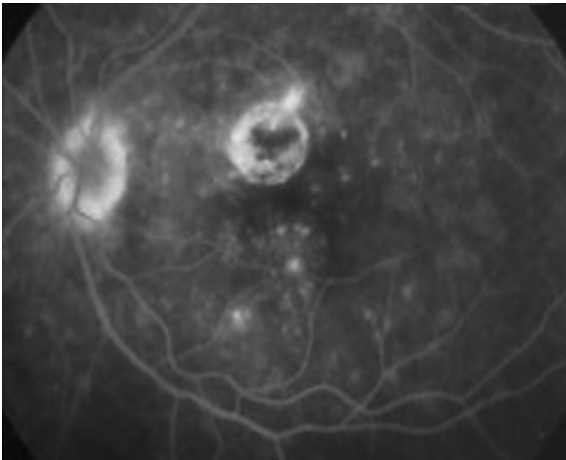
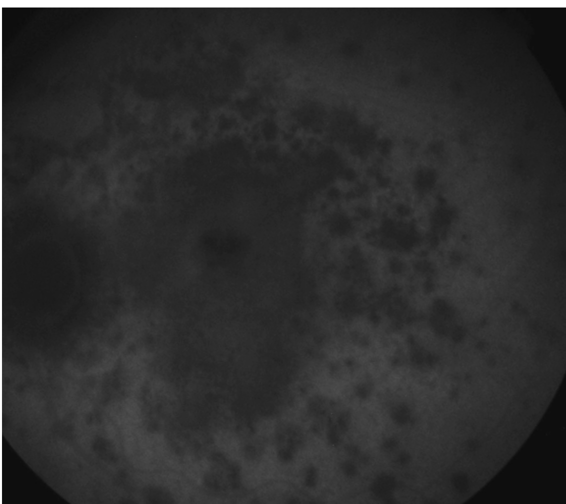


Fig. 41-9 **CMF. Sémiologie des néovaisseaux choroïdiens, complication fréquente des choroïdites multifocales.** a | b **a.** *La lésion fusiforme hyper-réflective correspond à un néovaisseau choroïdien. Ce néovaisseau est apparu au cours d'une poussée inflammatoire ; la rétine adjacente du côté de la fovéa est désorganisée (altération liée à la seule inflammation). Il existe un décollement séreux rétinien en temporal, marqueur d'un processus actif néovasculaire.* **b.** *Évolution après injection intravitréenne de corticoïdes. Aspect cicatriciel avec absence de signes intrarétiniens.*







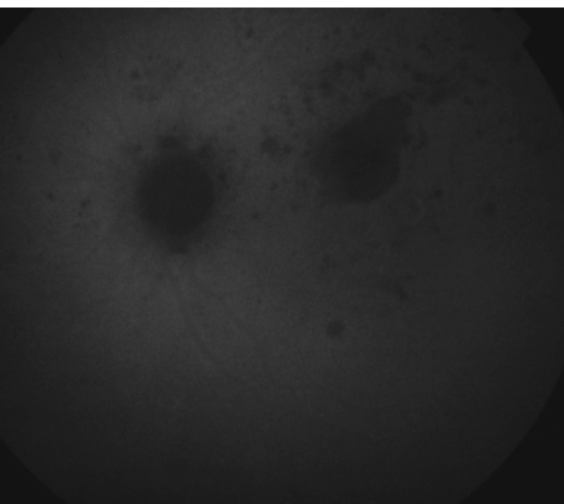


Fig. 41-10 ***CMF. Infiltrats maculaires ou péripapillaires inflammatoires à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle brutale et sévère : sémiologie en angiographie au vert d'indocyanine.*** **a.** *Angiographie à la fluorescéine. Absence de récidive néovasculaire (cicatrice laser en supérieur), pas de nouvelles taches, notamment maculaires. Hyperfluorescence papillaire.* **b.** et **c.** *Angiographie au vert d'indocyanine. Large infiltrat hypofluorescent maculaire expliquant la baisse d'acuité visuelle (b). Noter la régression de l'infiltrat après une corticothérapie à forte dose (flashes) (c).*

FORME MINEURE, OU CHOROÏDITE PONCTUÉE INTERNE

Le pronostic visuel dans la choroïdite ponctuée interne (PIC, *Punctate Inner Choroiditis*) est plus favorable : trois patients sur quatre gardent une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 (8/10 dans le sous-groupe sans néovaisseaux) (tableau 41-VIII). Cette forme mineure est caractérisée par l'absence d'inflammation oculaire (pas de tyndall de chambre antérieur, pas de hyalite, pas d'œdème maculaire, pas d'œdème papillaire, pas de vascularites rétiniennes) et par l'absence d'extension des taches à la périphérie rétinienne [25, 26]. De petits décollements séreux rétiniens sont fréquemment associés aux lésions choriorétiniennes actives, sans traduire une quelconque complication néovasculaire. Ces taches évoluent en quelques semaines vers des cicatrices atrophiques de degré variable (altération ou atrophie complète). Cette forme mineure est non récidivante. Les néovaisseaux choroïdiens, principale complication (20 % à 40 % des cas), peuvent apparaître sur une cicatrice après plusieurs années (fig. 41-11 et 41-12).

Tableau 41- VIII – Pronostic des choroïdites ponctuées internes, des choroïdites multifocales et des formes avec fibrose.

	État de cécité légale	Fréquence des néovaisseaux
PIC	–	20 %
CMF	7 %	40 %
Forme avec fibrose	100 %	Fibrose

CMF, choroïdites multifocales ; PIC, choroïdites ponctuées internes.

PARTICULARITÉS DE LA FORME SÉVÈRE AVEC FIBROSE SOUS-RÉTINIENNE DU SUJET JEUNE

Le pronostic visuel est réservé, avec évolution plus ou moins rapide vers un état de cécité légale (tableau 41-VIII). Le tableau clinique est ici marqué par la progression et la confluence de taches inflammatoires qui ne vont pas conduire à une atrophie choriorétinienne mais à une fibrose sévère, passant en pont d'une lésion à l'autre dans toute l'aire maculaire et en périphérie.

Cette fibrose correspond parfois à l'évolution d'un large décollement séreux à liquide trouble, rarement à l'évolution de néovaisseaux choroïdiens (fig. 41-13 à 41-15). La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont requis dans cette forme sévère.

FRÉQUENCE DE CES TROIS FORMES DE CHOROÏDITES MULTIFOCALES

Dans la publication de Brown *et al.* [25], les dossiers des patients avec une uvéite postérieure non caractérisée ont été revus (cent soixante et un patients sur quatorze ans) : quarante et un patients avaient une choroïdite multifocale, seize une choroïdite ponctuée interne et cinq une forme avec fibrose sous-rétinienne. En rapportant ces chiffres à la population française, le nombre de cas de

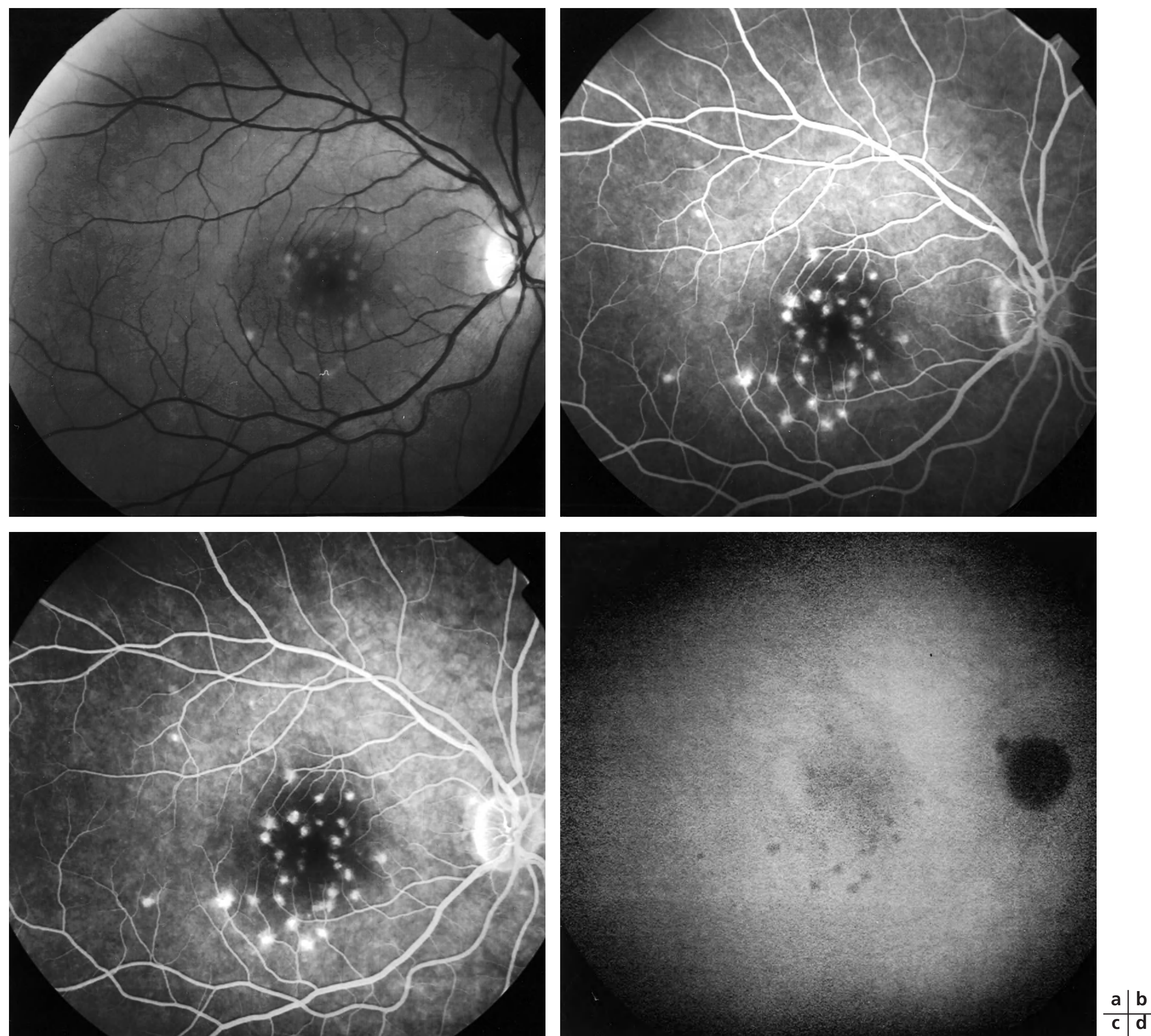


Fig. 41-11 ***PIC. Forme typique de choroïdite ponctuée interne avec apparition de néovaisseaux (œil droit).*** **a.** *Cliché en lumière monochromatique verte de l'œil droit. Taches blanches de petite taille non confluentes non pigmentées maculaires.* **b.** et **c.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (b), temps tardif (c). Les taches se colorent sans diffusion aux temps tardifs.* **d.** *Angiographie au vert d'indocyanine. Les lésions sont hypofluorescentes tout au long de la séquence.*

choroïdite multifocale serait de soixante-dix à cent quarante par an, le nombre de cas de choroïdite ponctuée interne de trente à soixante par an et le nombre de cas de forme fibrosante serait de dix par an.

COMPLICATIONS NÉOVASCULAIRES

Les choroïdites multifocales représentent la deuxième cause de néovaisseaux choroïdiens du sujet jeune (12 %), après la myopie forte (62 %). La néovascularisation choroïdienne survient sur une cicatrice choriorétinienne ou sur une lésion active au cours d'une poussée inflammatoire. Elle peut être maculaire ou péripapillaire. Une notion très particulière à ce syndrome est la survenue simultanée de multiples néovaisseaux distincts — jusqu'à huit lésions néovasculaires.

Dans la série de Dreyer et Gass (vingt-huit patients), des néovaisseaux surviennent dans 30 % des cas [21]. Trois patients avaient des néovaisseaux aux deux yeux. Dans une étude de Créteil (vingt-sept patients), une telle complication néovasculaire est survenue dans près de 80 % des cas (néovaisseaux aux deux yeux dans 37 % des cas).

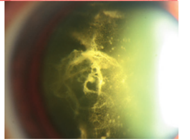
Contrairement à la DMLA, les néovaisseaux se développent en avant de l'épithélium pigmentaire. En l'absence de chirurgie d'exérèse ou d'injections intravitréennes, l'acuité visuelle est réduite à 1/10 et moins. Ces néovaisseaux régressent spontanément dans un cas sur deux. Un anneau pigmenté autour du néovaisseau — liseré hypofluorescent en angiographie à la fluorescéine — peut être un marqueur de non-évolutivité. La probabilité de régression du néovaisseau est plus élevée lorsque la taille du lacis est inférieure à 100 µm.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Cf. aussi partie VI « Thérapeutique ».

En l'absence de néovaisseaux

Dans les formes mineures de choroïdites multifocales, une corticothérapie est à considérer dans les seuls cas de baisse d'acuité



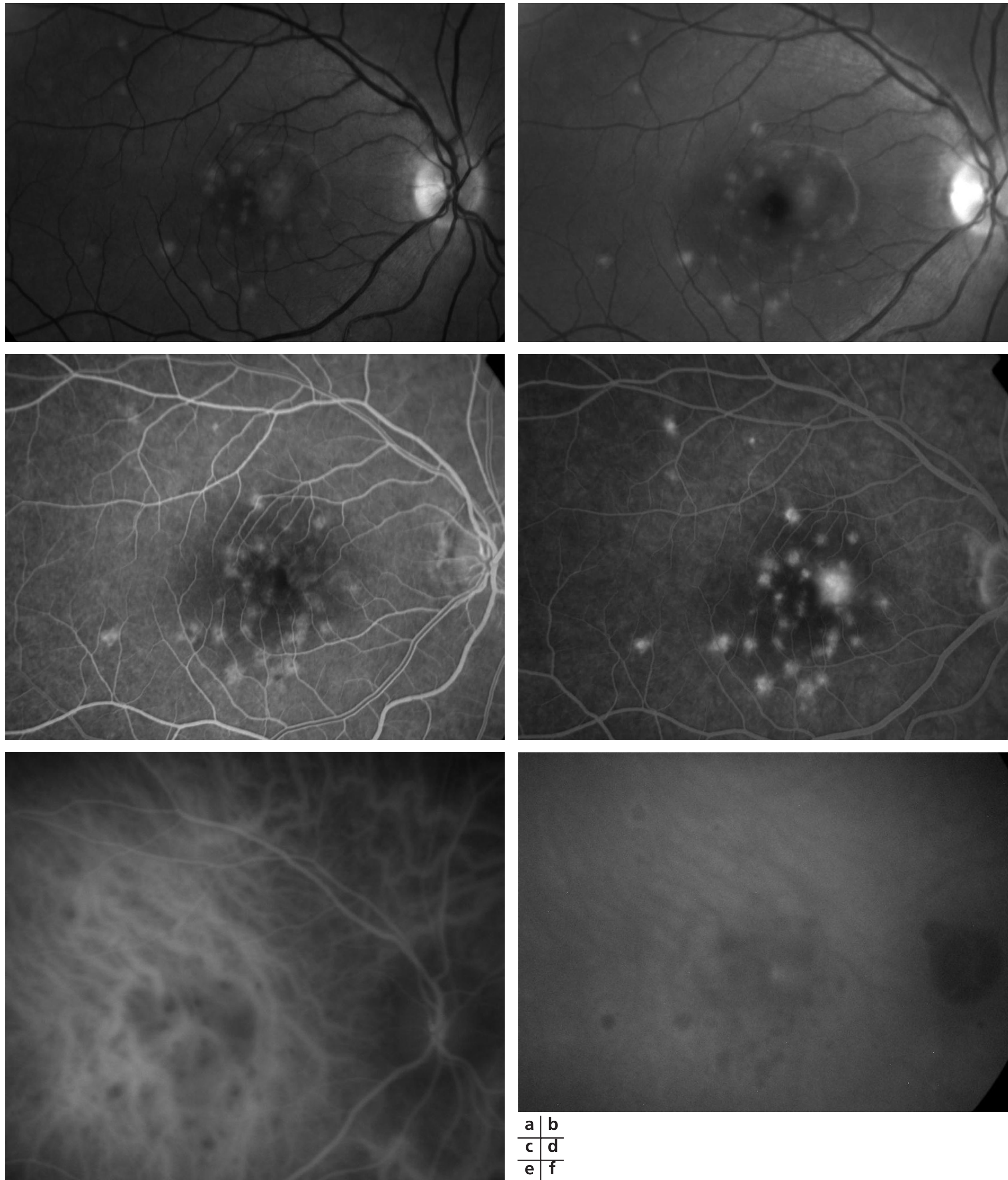


Fig. 41-12 ***PIC. Même patiente qu'en fig. 41-11, deux ans après.*** **a.** *Cliché monochromatique vert.* **b.** *Cliché monochromatique bleu.* **c.** *et* **d.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (c), temps tardif (d). Taches multiples non pigmentées non confluentes observées uniquement dans la région maculaire. Noter le décollement séreux rétinien en supérieur et en nasal de la fovéa. Un des foyers diffuse aux temps tardifs. Pas de lacis visible au temps précoce (lésion de très petite taille).* **e.** *et* **f.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (e), temps tardif (f). Un des foyers est hyperfluorescent tout au long de la séquence, correspondant au néovaisseau. On n'observe pas de lacis au temps précoce (néovaisseaux de petite taille).*

visuelle sévère avec nombreuses lésions actives fovéolaires. Cette corticothérapie pourrait limiter les cicatrices et le risque de complications néovasculaires.

Dans les choroïdites multifocales, la corticothérapie a un intérêt certain dans le traitement de l'œdème maculaire. Cependant, la corticothérapie prolongée n'améliore pas le pronostic visuel à long terme. Un traitement immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide, chlorambucil, tacrolimus, leflunomide, mycophénolate mofétil, étanercept) est préférable dans les formes sévères, les formes corticorésistantes et chez tout patient monophtalme fonctionnel. La plupart des patients sous immunosuppresseurs cesseront de se dégrader.

Dans les formes avec fibrose, les corticoïdes ont un effet partiel (40 % de réponse) sur les lésions inflammatoires ; ils n'ont aucun effet sur la fibrose. Les immunosuppresseurs ont un effet inconstant et partiel.

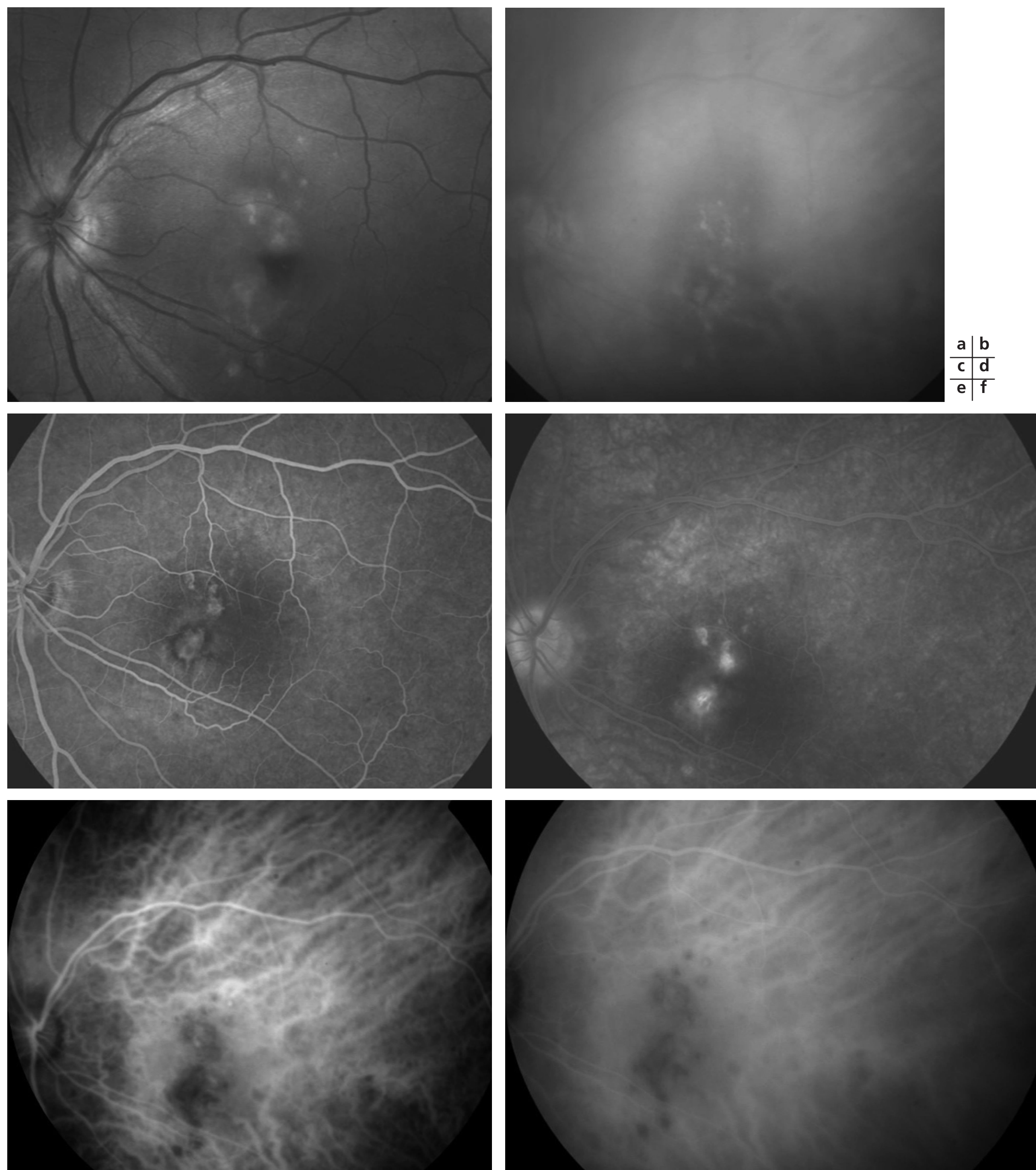
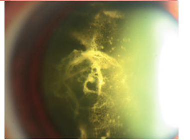


Fig. 41-13 ***CMF. Forme sévère fibrosante de choroïdite multifocale.*** **a.** *Cliché monochromatique vert.* **b.** *Cliché monochromatique rouge.* **c.** *et* **d.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (c), temps tardif (d). Taches blanches multiples avec un décollement séreux rétinien en inféro-nasal de la fovéa et hyperfluorescence papillaire. La lésion inférieure est hyperfluorescente dès les temps précoces. Cette fluorescence diminue en surface au temps tardif.* **e.** *et* **f.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (e), temps tardif (f). La lésion est faiblement hyperfluorescente. Il s'agit d'une fibrose, plus que de néovaisseaux.*

En cas de néovaisseaux choroïdiens actifs et évolutifs

Les néovaisseaux extrafovéolaires restent une indication de photocoagulation au laser. Une corticothérapie est associée si ces néovaisseaux actifs surviennent au cours d'une poussée inflammatoire (hyalite, nouvelles taches blanches). Les récidives néovasculaires sont fréquentes (plus de 50 % des cas) et requièrent une surveillance rapprochée.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF *Avastin* sont le traitement de première intention des néovaisseaux juxta- et rétrofovéolaires [27]. Ce traitement est associé à une corticothérapie. Il s'agit du seul traitement permettant une amélioration de l'acuité visuelle. Dans la série de Chang *et al.*, l'acuité visuelle est améliorée dans 31 % des yeux traités (trente-six patients, trente-neuf yeux ; acuité visuelle initiale moyenne : 3/10 ; acuité visuelle finale moyenne : 5/10 ; suivi moyen de quinze mois) [27]. Il est à noter que cinq des



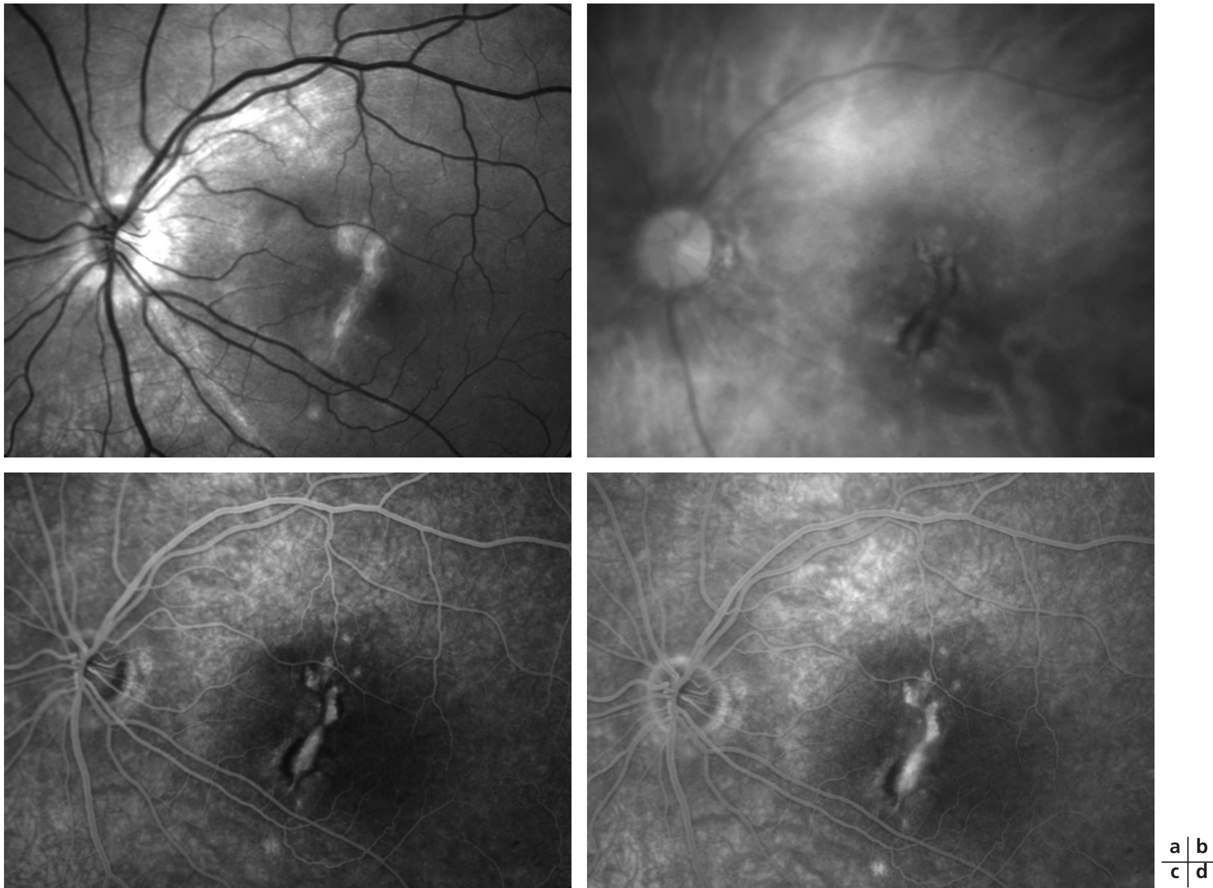


Fig. 41-14 ***CMF. Même patient qu'en fig. 41-13. Évolution à un mois sous corticothérapie à forte dose (flashes puis 1 mg/kg par jour).*** **a.** *Cliché monochromatique vert.* **b.** *Cliché monochromatique rouge.* **c.** et **d.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (c), temps tardif (d). Fibrose en pont ayant englobé les foyers supérieurs et inférieurs se colorant progressivement.*

douze patients avaient une corticothérapie systémique et/ou des immunosuppresseurs. Ces néovaisseaux ont tendance à récidiver : le nombre moyen d'injections était de 3,4 sur un suivi de quinze mois. Ces résultats sont proches de ceux du traitement des néovaisseaux du sujet âgé, bien que le mécanisme de néovascularisation soit ici différent — néovaisseaux inflammatoires développés en avant du plan de l'épithélium pigmentaire.

La thérapie photodynamique a peu d'intérêt depuis les injections intravitréennes. Elle est contre-indiquée en cas d'inflammation associée, provoquant alors des remaniements importants de l'épithélium pigmentaire [28].

Il reste difficile de préciser la place de la chirurgie d'exérèse de ces néovaisseaux, dont le résultat fonctionnel à court terme est satisfaisant mais limité à moyen terme par les récidives. Il n'y a pas de publication sur un traitement séquentiel chirurgie puis injections intravitréennes.

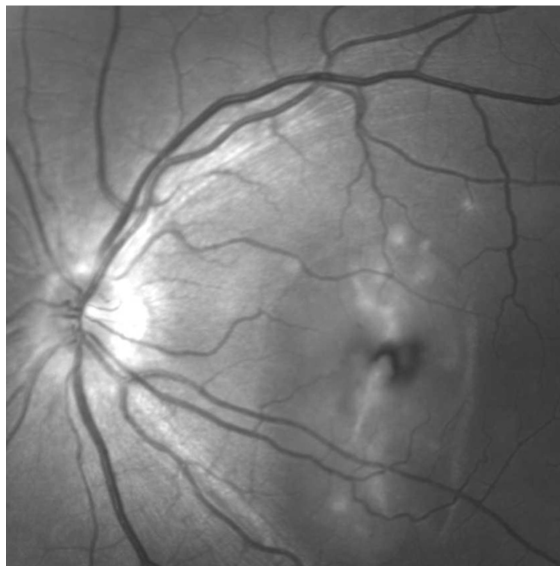
Rétinopathies occultes externes zonales aiguës, un syndrome sans taches blanches

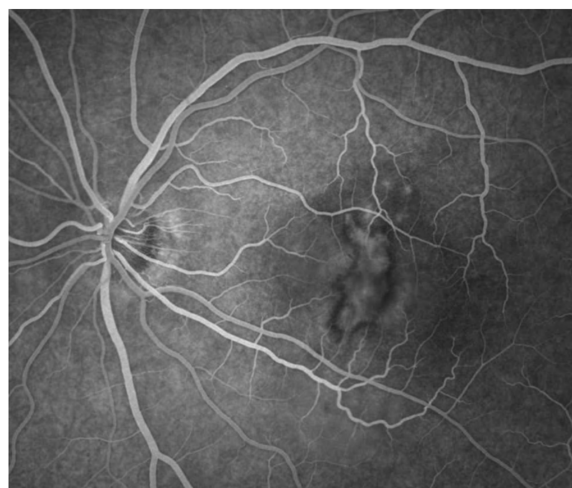
Individualisée par Gass en 1993, la rétinopathie occulte externe zonale aiguë (AZOOR, *Acute Zonal Occult Outer Retinopathy*) est une entité à évoquer en cas de discordance majeure entre les signes fonctionnels — c'est-à-dire une à plusieurs zones distinctes de scotomes positifs progressant rapidement et des photopsies notées dans ces mêmes zones scotomateuses — et l'absence d'anomalies au fond d'œil et en angiographie à la fluorescéine au stade précoce [13]. Ce syndrome ne comporte pas de taches blanches, sauf dans les formes associées à un syndrome des taches blanches évanescentes ou une choroïdite multifocale. Le retard au diagnostic est en moyenne de dix-sept mois [29-31].

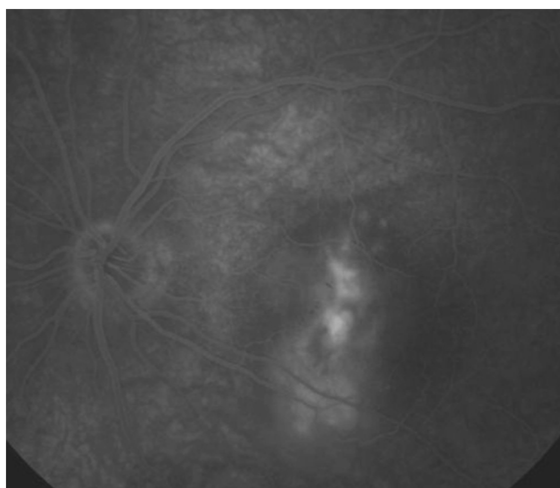
Cette rétinopathie touche le plus souvent la femme (73 %) jeune (âge moyen : trente-trois ans ; extrêmes : treize à soixante-trois ans). La baisse d'acuité visuelle est modérée (acuité visuelle au diagnostic de plus de 7/10). Les altérations du champ visuel intéressent le plus souvent les champs temporal et supérieur. Ces déficits, adjacents ou en continuité avec la tache aveugle élargie,

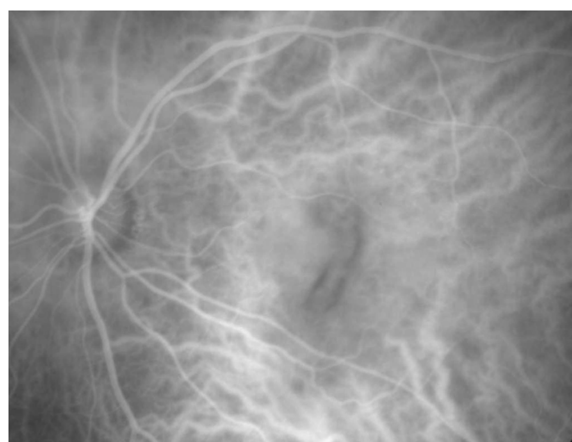
Fig. 41-15

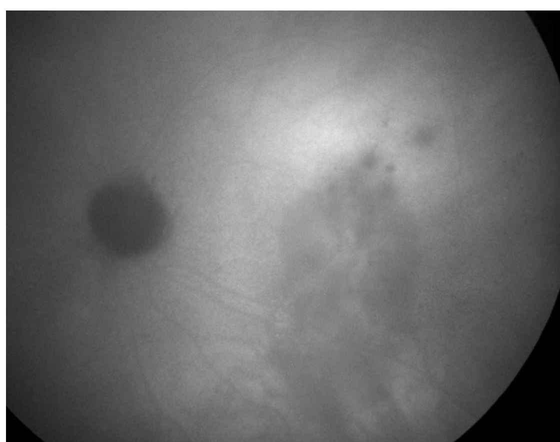
Fig. 41-15 – CMF. Même patient qu'en fig. 41-13 et 41-14. Récidive à l'arrêt de la corticothérapie. **a.** *Cliché monochromatique vert.* **b.** *et* **c.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (b), temps tardif (c). Récidive avec un large décollement séreux étendu à l'ensemble du pôle postérieur. Coloration de la fibrose et du décollement séreux rétinien.* **d.** *et* **e.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (d), temps tardif (e). La fibrose est discrètement hyperfluorescente au temps tardif de l'ICG.* **f.** *En OCT, la fibrose est hyper-réflective et associée à un décollement séreux rétinien.*

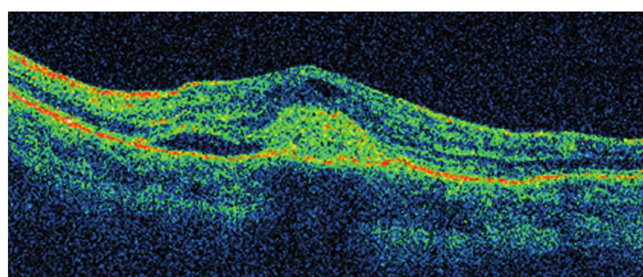




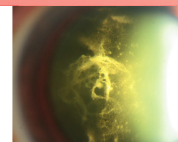








a
b | c
d | e
f



s'aggravent rapidement sur plusieurs jours, semaines ou mois (jusqu'à six mois). Tous les types de scotomes ont été rapportés : scotome arcifome, annulaire, réduction concentrique des isoptères périphériques, hémianopsie. Dans trois cas sur quatre, la fovéa est épargnée, ce qui explique la conservation de l'acuité visuelle (fig. 41-16 à 41-18).

Les photopsies, observées dans 88 % des cas, sont évocatrices si elles sont colorées, si elles décrivent des mouvements amiboïdes ou si elles augmentent en cas de forte luminosité. Ces photopsies vont persister longtemps ou être définitives (plus de 10 % des cas).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ce syndrome est caractérisé par l'apparition brutale et l'aggravation rapide de scotomes centraux paracentraux, l'absence de taches blanches, des plages d'altération et d'atrophie de l'épithélium pigmentaire séquellaires (43 % des patients), une perte de la ligne des photorécepteurs en OCT dans les zones rétiniennes correspondant aux scotomes, des anomalies définitives de l'ERG multifocal dans les zones des scotomes et de l'ERG « champ total ». Le diagnostic à la phase aiguë est électrophysiologique (fig. 41-18).

SIGNES ASSOCIÉS

Une hyalite et une diminution du réflexe photomoteur sont rapportées dans près d'un cas sur deux. La hyalite n'apparaît que secondairement après une à plusieurs semaines.

L'absence d'inflammation vitréenne au cours du suivi est associée à une forte probabilité d'amélioration fonctionnelle et d'absence de lésions de l'épithélium pigmentaire au fond d'œil (95 % des cas).

Les exsudats périvasculaires et les engainements vasculaires sont des marqueurs des formes plus sévères.

ÉVOLUTION

L'atteinte est initialement unilatérale dans plus de 60 % des cas [31]. La bilatéralisation est fréquente au cours du suivi (76 % ; délai moyen d'atteinte de l'œil adelphe : trente mois). Ce risque est de 100 % chez les sujets de sexe masculin (atteinte bilatérale : femmes 25/37, hommes 14/14). Près d'un patient sur trois aura une ou des récidives (cent treize épisodes pour cinquante et un patients avec un suivi moyen de quatre-vingt-seize mois).

La rétinopathie occulte externe zonale aiguë conduit à une perte de photorécepteurs dans la zone des scotomes. Cette perte sera visible au fond d'œil après plusieurs semaines ou mois, avec une ou plusieurs zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de dépôts pigmentés. Les aspects tardifs reproduisent fréquemment une pseudo-rétinite pigmentaire (ostéoblastes et réduction du calibre des artères dans les zones des déficits campimétriques dans 43 % des yeux). Le fond d'œil restera normal tout au long du suivi chez 57 % des patients.

QUID DE LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC À LA PHASE INITIALE ?

À la phase initiale, le fond d'œil est normal dans la plupart des cas malgré l'atteinte des photorécepteurs (95 % des cas). La rétine dans les zones atteintes peut apparaître « dépigmentée » (fig. 41-16). Dans ces zones, les vaisseaux rétiniens sont rétrécis — ce qui constitue le seul signe notable. L'analyse en OCT et les données électrophysiologiques sont ici indispensables pour affirmer précocement le diagnostic d'AZOOR.

En OCT, la ligne des photorécepteurs (ligne hyper-réflective au niveau des articles externes des photorécepteurs) est absente ou discontinue dans les zones des déficits campimétriques [10, 32]. En dehors de ces zones, la ligne est régulière, bien individualisée. L'amincissement de la rétine et de la couche nucléaire externe noté là encore dans les zones des déficits est classique mais inconstant (40 % des cas).

L'ERG « champ total », indispensable au diagnostic, est altéré au prorata de l'atteinte rétinienne et des déficits du champ visuel. L'atteinte quasi-constante sur au moins un œil porte sur les réponses des cônes et des bâtonnets dans 60 % des cas, des cônes seuls dans 18 % des cas et des bâtonnets seuls dans 9 % des cas. Un cas d'ERG électronégatif a été rapporté. La latence des *flickers* 30 Hz est anormalement augmentée chez la plupart des patients [7].

Les réponses de l'ERG multifocal sont effondrées dans les zones correspondant aux zones des scotomes. L'ERG « champ total » reste obligatoire : l'ERG multifocal peut être normal en cas de scotomes situés en dehors de la zone d'analyse de l'ERG multifocal.

FORME PARTICULIÈRE AVEC LIGNE OU FRONT DE PROGRESSION (*ACUTE ANNULAR OUTER RETINOPATHY*)

Le diagnostic est ici plus précoce puisqu'il existe au fond d'œil, dès la phase aiguë, une fine ligne gris-blanc à la jonction des zones rétiniennes saines et atteintes [29]. Cette ligne se déplace parallèlement à la progression des déficits du champ visuel.

COMPLICATIONS

La survenue de néovaisseaux choroïdiens est rarissime en l'absence d'association à un autre syndrome des taches blanches inflammatoires. L'œdème maculaire, principale cause de baisse d'acuité visuelle, est rapporté dans 8 % des cas.

TRAITEMENT

Aucun traitement n'a d'efficacité prouvée.

PRONOSTIC

Les séquelles ne sont pas en perte d'acuité visuelle mais en perte définitive de secteurs du champ visuel [31]. Près de sept patients sur dix gardent une acuité visuelle de plus de 5/10 à un œil. Dans la série de Gass (cinquante et un patients ; suivi de quatre-vingt-seize mois), neuf patients avaient un état de cécité légale (acuité inférieure à 1/10 aux deux yeux). Les déficits campimétriques s'améliorent dans 20 % des cas. Cette amélioration est plus fréquente chez les patients qui ont gardé un fond d'œil normal jusqu'à la stabilisation.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'électrophysiologie est incontournable dans le diagnostic différentiel avec une névrite optique, une rétinite pigmentaire sectorielle, une dystrophie des cônes et un syndrome paranéoplasique.

Neurorétinopathie maculaire aiguë

Initialement décrite en 1975 par Bos et Deutman, la neurorétinopathie (AMN, *Acute Macular Neuroretinopathy*) est une affection rare : quarante et un cas ont été publiés dans la littérature de 1975 à 2002. Cette affection touche le plus souvent la femme (83 %) jeune (âge moyen : vingt-sept ans ; extrêmes : vingt ans à cinquante-trois ans). Différents facteurs déclenchants sont rapportés : la prise de contraceptifs (chez la femme jeune) ou d'adrénaline,

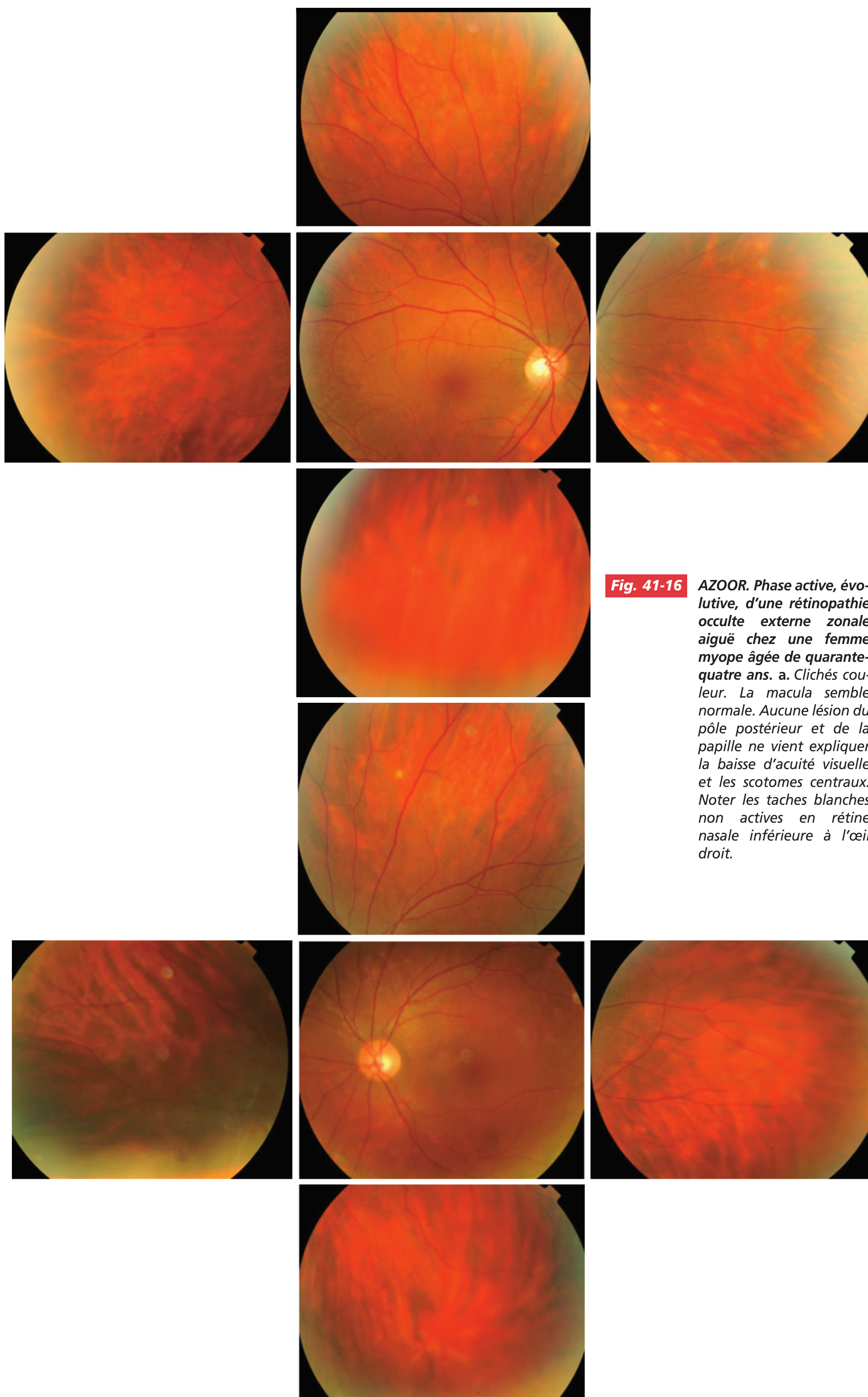


Fig. 41-16 ***AZOOR. Phase active, évolutive, d'une rétinopathie occulte externe zonale aiguë chez une femme myope âgée de quarante-quatre ans.*** **a.** *Clichés couleur. La macula semble normale. Aucune lésion du pôle postérieur et de la papille ne vient expliquer la baisse d'acuité visuelle et les scotomes centraux. Noter les taches blanches non actives en rétine nasale inférieure à l'œil droit.*

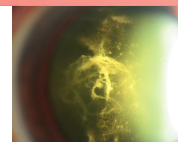
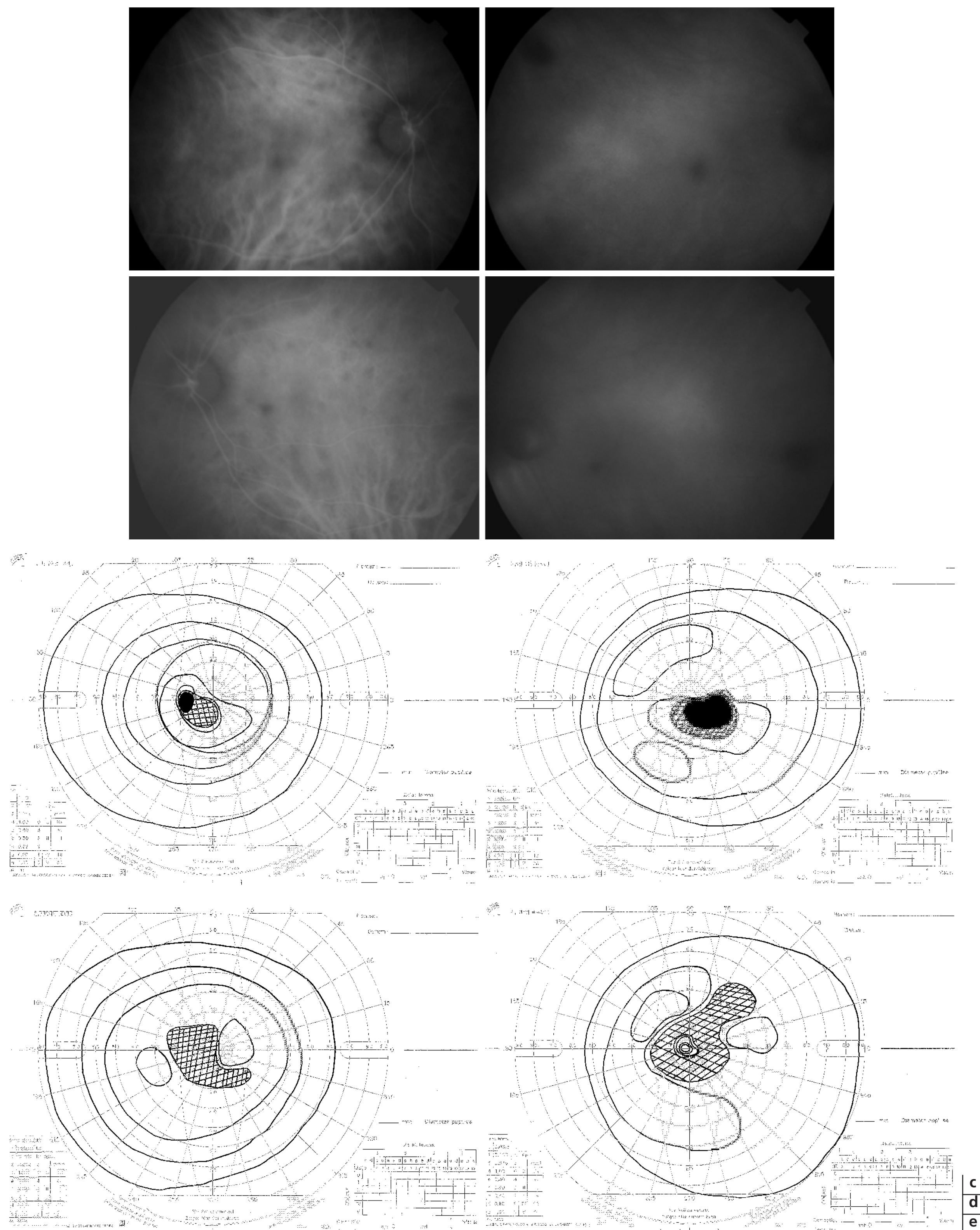
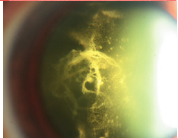


Fig. 41-16 (suite) **b.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce. Il n'y a pas d'anomalie de la fluorescence, les taches n'ont pas de traduction angiographique.*



c
d
e

Fig. 41-16 (suite) **c.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce et tardif. Il n'y a pas d'anomalie.* **d.** et **e.** *Champ visuel de Goldmann. Extension des déficits centraux aux deux yeux en quelques semaines, malgré la corticothérapie à forte dose. Examen initial (d) et examen un mois plus tard (e).*



a1	a2
b1	b2
c	d
e	

Fig. 41-17 ***AZOOR. Phase cicatricielle d'une rétinopathie occulte externe zonale aiguë chez un homme de cinquante ans.***
L'acuité est de 5/10ᵉ OD, 15/10ᵉ OG. **a.** *Champ visuel de Goldmann. Scotome central englobant la tache aveugle à l'œil droit. Réduction de l'isoptère I2 à l'œil gauche.* **b.** *Clichés couleur. Plage cicatricielle d'altérations de l'épithélium pigmentaire à bords nets rectilignes péripapillaire. Noter la diminution du calibre des artères et la pigmentation dans la zone lésionnelle. Pas de lésion visible à l'œil gauche.* **c.** *Cliché en lumière bleue. Épargne partielle du pigment xanthophylle.* **d.** *Cliché en autofluorescence. La lésion est hypo-autofluorescente avec un liseré autofluorescent.* **e.** *OCT de l'œil droit. Perte complète de la ligne des photorécepteurs dans la zone cicatricielle atteignant la moitié de la fovéa.*

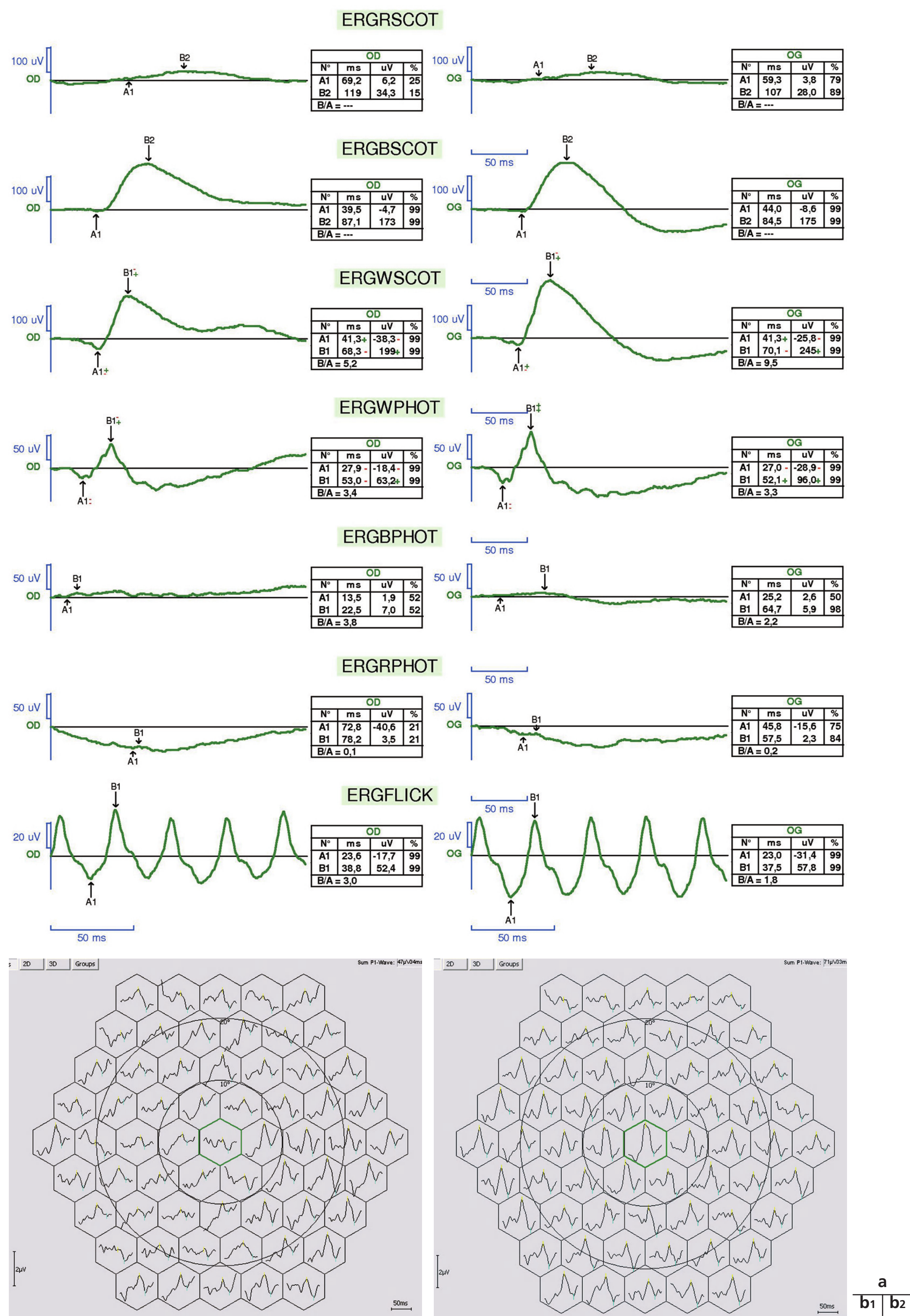
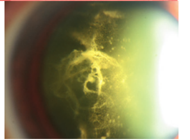


Fig. 41-18 ***AZOOR. Même patient qu'en fig. 41-17.*** **a.** *ERG « champ total ». Diminution des réponses aux deux yeux. La diminution est plus marquée à l'œil droit (asymétrie).* **b.** *ERG multifocal. Les réponses sont très diminuées dans les hexagones testés de la zone lésionnelle. À l'œil gauche, les réponses sont diminuées dans la zone fovéolaire.*



l'injection de produits de contraste, un traumatisme. Néanmoins, le facteur le plus fréquent est un syndrome pseudogrippal dans les jours précédant l'atteinte oculaire (44 % des cas).

La baisse d'acuité visuelle est minime à modérée. Les scotomes sont multiples, paracentraux, fluctuants. Les photopsies sont fréquentes (50 %). L'atteinte est bilatérale dans 44 % des cas survenant au décours d'un syndrome grippal et 30 % des cas toutes causes confondues.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

L'aspect du fond d'œil est très spécifique : les lésions sont rougeâtres, bien délimitées, pétaloïdes, la pointe se dirigeant vers la fovéa [33, 34]. Elles sont localisées à la seule région maculaire (fig. 41-19). Il n'y a pas d'autres signes (pas d'œdème rétinien ou papillaire, pas de hyalite, pas de tyndall).

PARTICULARITÉS DES TACHES

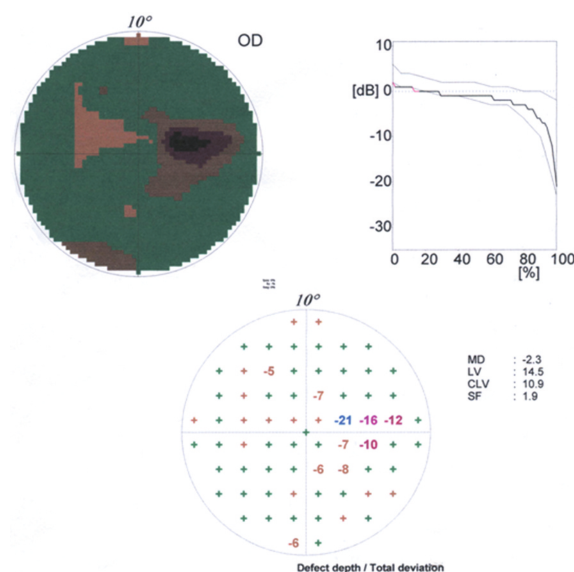
Il n'y a pas de taches blanches, sauf en cas d'association avec un MEWDS.

PARTICULARITÉS DE L'ANGIOGRAPHIE

L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine est ici normale, comme dans la rétinopathie occulte externe zonale aiguë. On note parfois un discret masquage. Les lésions maculaires sont mieux visibles sur les clichés en lumière verte et bleue.

PARTICULARITÉS DE LA TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

À la phase initiale, la distance entre la ligne des photorécepteurs et celle de l'épithélium pigmentaire est augmentée dans la zone fovéolaire [35, 36]. À distance, la ligne est altérée, discontinue.







a | b
c

Fig. 41-19 ***AMN. Neurorétinopathie aiguë maculaire chez une femme jeune survenue au décours d'une affection ORL. Photopsies et scotomes centraux aux deux yeux ; l'acuité est conservée à 10/10e.*** ***a.*** *Champ visuel. Scotome central unilatéral.* ***b.*** *Cliché couleur.* ***c.*** *Cliché monochromatique vert. Lésions maculaires pétaloïdes rougeâtres mieux visibles en lumière verte et dont la pointe se dirige vers la fovéa.*

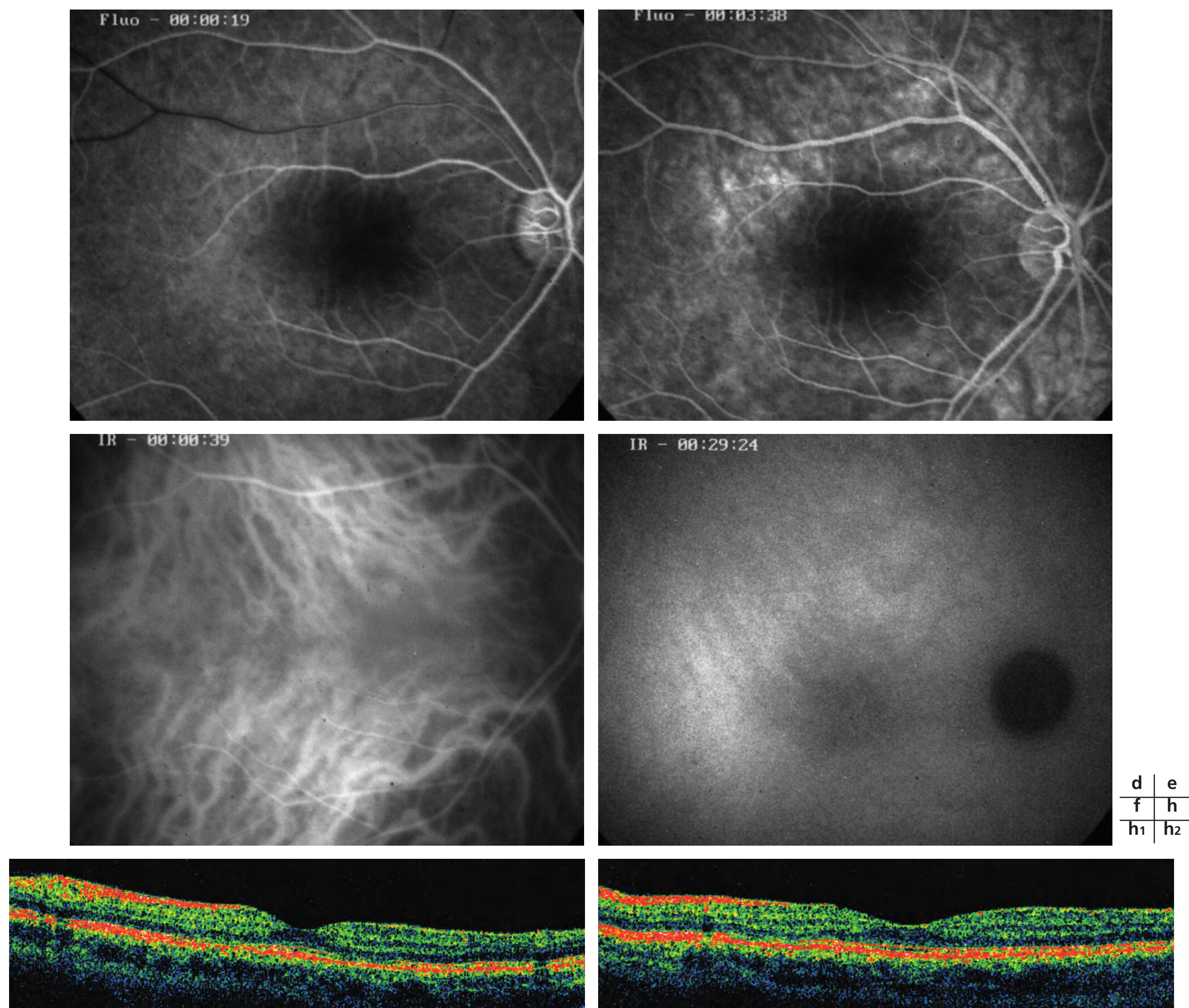


Fig. 41-19 (suite) **d.** et **e.** *Angiographie à la fluorescéine ; temps précoce (d), temps tardif (e). Aucune anomalie.* **f.** et **g.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; temps précoce (f), temps tardif (g). Pas d'anomalie.* **h.** *OCT, œil droit et œil gauche. Pas de modifications intrarétiniennes. Quelques discontinuités de la ligne des photorécepteurs.*

PARTICULARITÉS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Seul l'ERG multifocal est altéré, avec une diminution des amplitudes dans les zones correspondant aux scotomes. Ces anomalies se corrigent partiellement à la phase de guérison.

ÉVOLUTION

Les lésions maculaires peuvent persister (plus de neuf ans), s'estomper ou disparaître. L'affection n'est pas récidivante.

PRONOSTIC

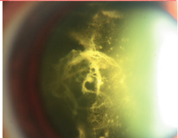
L'acuité visuelle est peu diminuée. Les scotomes paracentraux sont parfois fluctuants. L'amélioration est de règle.

TRAITEMENT

Aucun traitement n'est à proposer.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les modifications maculaires parfois très discrètes peuvent faire porter à tort le diagnostic de neuropathie optique. Les lésions rouges du fond d'œil peuvent être confondues avec des hémorragies.



CONCLUSION

Ces syndromes caractérisés par une atteinte de la rétine externe et/ou de la choroïde sont à évoquer en cas de discordance entre la sévérité des altérations du champ visuel et les lésions du fond d'œil.

La distinction de ces entités cliniques de pronostics très différents (tableaux 41-IX et 41-X) tient compte de l'existence de taches blanches (MEWDS, choroïdite ponctuée interne, choroïdite multifocale), d'une atteinte maculaire (MEWDS, neurorétinopathie maculaire aiguë) ou d'atteintes rétiniennes périphériques (AZOOR). Les choroïdites multifocales sont ainsi caractérisées par la coexistence de taches actives et cicatricielles, les choroïdites ponctuées internes par une atteinte limitée du pôle postérieur ; l'atteinte est exclusivement maculaire dans l'AMN, périmaculaire (petites taches périmaculaires) avec une macula orangée dans le MEWDS.

L'AZOOR est un syndrome très particulier, où le fond d'œil est et restera normal dans près d'un cas sur deux. Ce syndrome est donc à évoquer « quand on ne voit pas pourquoi le patient ne voit pas ». Les déficits du champ visuel sont ici évolutifs sur plusieurs mois.

Au-delà de cette schématisation, l'angiographie au vert d'indocyanine, la tomographie à cohérence optique et l'électrorétinogramme apportent des éléments clés à la phase initiale. Le tableau en angiographie au vert d'indocyanine est très évocateur dans les cas de MEWDS et de choroïdites multifocales. Cette angiographie est normale dans les cas de neurorétinopathie maculaire aiguë et d'AZOOR. La tomographie à cohérence optique met en évidence les altérations de la ligne des photorécepteurs dans les zones correspondant aux scotomes. L'atteinte est discrète et réversible dans les MEWDS, sévère dans les cas d'AZOOR. Les altérations de l'électrorétinogramme sont parallèles à la gravité des syndromes du MEWDS à l'AZOOR. L'ERG est normal dans les cas de neurorétinopathie maculaire aiguë.

Il n'y a pas d'indication thérapeutique. Le pronostic visuel est plutôt favorable, à l'exception des choroïdites multifocales et des complications néovasculaires. Le pronostic est à nuancer dans les cas d'AZOOR compte tenu des déficits du champ visuel ; la fovéa n'est pas atteinte dans 75 % des cas.

Tableau 41-IX – Syndromes des taches blanches inflammatoires et syndromes apparentés.

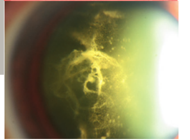
Taches blanches	MEWDS : taches non confluentes, évanescentes PIC, CMF, forme fibrosante : taches confluentes, cicatrices atrophiques ou fibrose
Atteintes maculaires	NEWDS : macula orangée Neurorétinite maculaire aiguë : lésions pétaloïdes brun rouge Néovaisseaux (NEWDS, CMF)
Atteintes rétiniennes périphériques	AZOOR : – pas de taches blanches – apparition tardive et inconstante de lésions en secteur, zones d'altération de l'épithélium pigmentaire avec des dépôts pigmentés et une réduction des calibres des vaisseaux – atteinte maculaire rare (25 %)

Tableau 41-X – Gravité croissante des syndromes inflammatoires des taches blanches.

MEWDS	PIC	CMF	Forme fibrosante
Taches évanescentes Pas de séquelle Néovaisseaux rares	Taches actives Pôle postérieur Néovaisseaux fréquents Rare baisse de l'acuité visuelle sévère aux deux yeux	Taches actives et cicatricielles Taches confluentes Néovaisseaux fréquents Cécité légale : 7 %	Taches confluentes, évoluant vers la fibrose Cécité légale : 100 %

Bibliographie

[1] Gass JD. Are acute zonal occult outer retinopathy and the white spot syndromes (AZOOR complex) specific autoimmune disease. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 380-381.
[2] Jampol LM, Becker KG. White spot syndromes of the retina: an hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 376-379.
[3] Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL *et al*. The white dot syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 538-550.
[4] Browning AC, Gupta R, Barber C *et al*. The multifocal electroretinogram in acute macular neuroretinopathy. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 1506-1507.
[5] Chan WM, Liu DT, Tong JP *et al*. Longitudinal findings of acute macular neuroretinopathy with multifocal electroretinogram and optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, *33* : 439-442.
[6] Feigl B, Haas A, El-Shabrawi Y. Multifocal ERG in multiple evanescent white dot syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002, *240* : 615-621.
[7] Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW *et al*. Acute zonal outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 70-73.
[8] Oh KT, Folk JC, Maturi RK *et al*. Multifocal electroretinography in multifocal choroiditis and the multiple evanescent white dot syndrome. *Retina* 2001, *21* : 581-589.
[9] Callanan D, Gass JMD. Multifocal choroiditis and choroidal neovascularization associated with the multiple evanescent white dot and acute idiopathic blind spot enlargement syndrome. *Ophthalmology* 1992, *99* : 1678-1685.
[10] Spaide RF, Koizumi H, Freund KB. Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 111-120.
[11] Jampol LM, Steving PA, Pugh D *et al*. Multiple evanescent white dot syndrome. I. Clinical findings. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 671-674.
[12] Nozik RA, Dorsch W. A new chorioretinopathy associated with anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1973, *76* : 758-762.
[13] Gass JMD. Acute zonal occult outer retinopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993, *13* : 79-97.
[14] Bryan RG, Freund KB, Yannuzzi LA *et al*. Multiple evanescent white dot syndrome in patients with multifocal choroiditis. *Retina* 2002, *22* : 317-322.
[15] Fine HF, Spaide RF, Ryan EH *et al*. Acute zonal outer retinopathy in patients with multiple evanescent white dot syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009, *127* : 66-70.
[16] Gass JDM, Hamed L. Acute macular neuroretinopathy and multiple evanescent white dot syndrome occurring in the same patients. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 189-193.
[17] Gross NE, Yannuzzi LA, Freund KB *et al*. Multiple evanescent white dot syndrome. *Arch Ophthalmol* 2006, *124* : 493-500.
[18] Sikorski BL, Wojtkowski M, Kaluzny JJ *et al*. Correlation of spectral tomography with fluorescein and indocyanine green angiography in multiple evanescent white dot syndrome. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 1552-1557.
[19] Furino C, Boscia F, Cardascia N *et al*. Fundus autofluorescence and multiple evanescent white dot syndrome. *Retina* 2009, *29* : 60-63.
[20] Nguyen MHT, Witkin AJ, Reichel E *et al*. Microstructural abnormalities in MEWDS demonstrated by ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Retina* 2007, *27* : 414-418.
[21] Dreyer RF, Gass JMD. Multifocal choroiditis and panuveitis: a syndrome that mimics ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1984, *102* : 1776-1784.
[22] Slakter JS, Giovannini A, Yannuzzi LA *et al*. Indocyanine green angiography of multifocal choroiditis. *Ophthalmology* 1997, *11* : 1813-1819.
[23] Haen SP, Spaide RF. Fundus autofluorescence in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 2008, *145* : 847-853.
[24] Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castaneda *et al*. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 1680-1685.
[25] Brown J, Folk JC, Reddy CV *et al*. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctuate inner choroidopathy and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology* 1996, *103* : 1100-1105.
[26] Kedhar SR, Thorne JE, Wittenberg S *et al*. Multifocal choroiditis with panuveitis and punctuate inner inner choroidopathy: comparison of clinical characteristics at presentation. *Retina* 2007, *27* : 1147-1149.
[27] Chang KL, Spaide RF, Brue C *et al*. Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 941-945.
[28] Lipski A, Bornfeld N, Jurklies B. Photodynamic therapy with verteporfin in paediatric and young adult patients: long term treatment results of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 655-660.
[29] Gass JMD, Stern C. Acute annular outer retinopathy as a variant of acute zonal occult outer retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 330-334.
[30] Gass JMD. The acute zonal outer retinopathies. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 655-657.
[31] Gass JMD, Agarwal A, Scott IU. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 329-339.
[32] Li D, Kishi S. Loss of photoreceptor outer segment in acute zonal occult outer retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 1194-1200.
[33] Kuznik-Borkowska A, Cohen SY, Broïdo-Hooreman O *et al*. Neurorétinopathie aiguë maculaire. *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 319-322.
[34] Turbeville SD, Cowan LD, Gass JMD. Acute macular neuroretinopathy: a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2003, *48* : 1-11.
[35] Feigl B, Haas A. Optical coherence tomography (OCT) in acute macular neuroretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2000, *78* : 714-716.
[36] Shukla D, Arora A, Ambatkar S *et al*. Optical coherence tomography findings in acute macular neuroretinopathy. *Eye* 2005, *19* : 107-108.



Chapitre 42

Arthrite juvénile idiopathique

O. Roche

L'arthrite juvénile idiopathique désigne des atteintes inflammatoires articulaires [1-3] survenant chez des sujets âgés de moins de seize ans, évoluant depuis au moins six semaines en dehors de toute autre cause d'arthrite [2, 4]. L'arthrite juvénile idiopathique est la plus fréquente des causes d'uvéite chez l'enfant. Le pronostic général, très variable à long terme, peut aboutir à un lourd handicap fonctionnel (retard de croissance, destructions articulaires, amylose) [5, 6]. L'uvéite antérieure en est la complication oculaire la plus fréquente. Cette uvéite chronique rhumatismale de l'enfant pose de véritables problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Le pronostic visuel dépend du type d'atteinte articulaire, de la sévérité et de la chronicité de l'inflammation intraoculaire mais aussi de la précocité et de la qualité de la prise en charge, qui doit être multidisciplinaire.

Définitions, classification

Différentes définitions ont été successivement proposées (tableau 42-I). Les arthrites juvéniles idiopathiques constituent un groupe de pathologies non homogènes, réunies par des critères cliniques communs et s'individualisant ensuite selon des particularités cliniques ou biologiques observées au cours des six premiers mois d'évolution. En accord avec les critères de l'*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), l'arthrite juvénile idiopathique est divisée en sept sous-types après six mois d'évolution (tableau 42-II) [10, 11].

Épidémiologie

L'épidémiologie des arthrites chroniques de l'enfant est difficile à estimer compte tenu de la diversité des nomenclatures (tableau 42-III).

L'hétérogénéité des formes cliniques et de leur évolution naturelle complique les analyses comparatives des études épidémiologiques publiées. Cependant, l'arthrite juvénile idiopathique constitue la plus fréquente affection systémique auto-immune de l'enfant et de l'adolescent [4, 7, 8, 12, 13].

Dans l'arthrite juvénile idiopathique la plus à risque d'uvéite, la forme oligoarticulaire avec anticorps antinucléaires de survenue précoce, l'incidence d'uvéite peut être de plus de 50 %. Cette incidence est en revanche plus faible dans les populations asiatiques et orientales [16].

Tableau 42-I – Historique des définitions.

Année	Organisation	Définitions
1972	*American College of Rheumatology* (ACR) [7, 8]	Arthrite rhumatoïde juvénile (ARJ)
1977	Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) [9]	Arthrite chronique juvénile (ACJ)
1997	Conférence de consensus, Durban [10]	Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)
2001	Révision à Edmonton [11]	
2004	*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) [11]	Description de sept sous-types d'arthrites juvéniles idiopathiques

Tableau 42-II – Comparaison des critères EULAR et ILAR, répartition des formes d'arthrite juvénile idiopathique et fréquence des uvéites.

EULAR	ILAR	Part de toutes les arthrites juvéniles idiopathiques	Part avec uvéite
Formes systémiques	Formes systémiques	4 %-17 %	1 %
Formes polyarticulaires	Avec facteur rhumatoïde positif	2 %-7 %	3 %
	Avec facteur rhumatoïde négatif	11 %-28 %	8 %
Formes oligoarticulaires	Formes oligoarticulaires	27 %-56 %	17 % (< 5 articulations) 27 % (> 5 articulations après 6 mois)
	Enthésites en rapport avec une arthrite (ERA)	3 %-11 %	7 %
	Rhumatisme psoriasique	2 %-11 %	9 %
	Autres arthrites non classables	11 %-21 %	11 %

Tableau 42-III – Données épidémiologiques.

Arthrite juvénile idiopathique	Prévalence (Europe) [12]	0,7 à 4,01 pour 10 000 enfants
	Prévalence (France) [13]	3 000 à 5 000 enfants de moins de 16 ans
	Incidence annuelle	0,08 à 2,26 pour 10 000 enfants
	Incidence annuelle en Europe du Nord [14, 15]	20 à 25 pour 10 000 enfants
Uvéite avec arthrite juvénile idiopathique	Incidence annuelle en Europe du Nord [14, 15]	0,2 à 0,4 pour 10 000 enfants

Formes cliniques

Leurs principales caractéristiques sont regroupées dans le tableau 42-IV.

FORMES SYSTÉMIQUES : MALADIE DE STILL

La première description d'arthrite chronique de l'enfant fut publiée par Still en 1897. Le terme de « maladie de Still » est réservé à l'atteinte systémique. Elle se caractérise par une arthrite précédée ou accompagnée de fièvre oscillante, vespérale, quotidienne pendant au moins deux semaines associées à des signes généraux intenses. L'atteinte articulaire est inconstante au début de la maladie. Elle est symétrique et atteint principalement les grosses articulations. L'atteinte oculaire est exceptionnelle. Le bilan biologique n'est pas spécifique de l'affection et associe un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose, une thrombocytose et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les complications systémiques et articulaires sont très invalidantes [17-20].

FORMES OLIGOARTICULAIRES

La forme oligoarticulaire est définie par l'atteinte au plus de quatre articulations au cours des six premiers mois de la maladie. Un syndrome inflammatoire non spécifique est fréquemment observé. L'hyperleucocytose est inconstante mais peut être significative (supérieure à 15 000 cellules/mm^3). L'élévation de la protéine C-réactive accompagne les poussées, mais n'est prédictive ni de la sévérité des poussées, ni de la fréquence de celles-ci. Une élévation de la vitesse de sédimentation prend un caractère prédictif péjoratif lorsqu'elle est supérieure à 100 mm [21].

La présence d'anticorps antinucléaires (AAN), le plus souvent d'aspect moucheté, est à rechercher. Ils n'ont pas de spécificité anti-ADN ou anti-antigène soluble. Il n'existe pas de corrélation entre le titrage des anticorps et l'évolutivité de l'arthrite. La présence du facteur rhumatoïde (FR) renvoie aux limites actuelles de la classification : ces formes oligoarticulaires FR$^+$ semblent proches des formes à début polyarticulaire également positives pour le facteur rhumatoïde [6].

FORMES POLYARTICULAIRES

Définie par l'atteinte d'au moins cinq articulations, la forme polyarticulaire touche toutes les articulations. On distingue les formes d'emblée très inflammatoires et les formes dites « sèches » détruisant les articulations à bas bruit et évoluant vers des raideurs articulaires invalidantes [22]. Elles se répartissent en trois groupes :

– les formes avec facteur rhumatoïde positif (FR$^+$), qui constituent une maladie pédiatrique correspondant à la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ;

– les formes sans facteur rhumatoïde (FR$^-$) avec présence d'anticorps antinucléaires (AAN$^+$) ;

– les formes sans marqueurs immunologiques.

L'évolution articulaire est variable, mais le pronostic fonctionnel est souvent sévère.

ENTHÉSITES EN RAPPORT AVEC UNE ARTHRITE

L'atteinte articulaire s'associe à des douleurs d'insertion osseuse au niveau des tendons (enthésopathies). L'évolution articulaire est variable : guérison, poussées inflammatoires, atteinte polyarticulaire, spondylarthropathie.

L'uvéite antérieure aiguë y est classiquement symptomatique, caractérisée par un œil rouge, douloureux, avec photophobie, ressemblant à l'uvéite de type HLA-B27 de l'adulte. L'évolution oculaire est habituellement favorable si un traitement local de collyres corticoïdes et mydriatiques est débuté précocement [23].

RHUMATISME PSORIASIQUE

Cette forme concerne environ 5 % des patients psoriasiques et s'associe toujours à des lésions cutanées qui, rarement, peuvent débuter après le rhumatisme. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique déformant dont on décrit deux formes pouvant s'associer : un rhumatisme axial dont l'aspect est proche de la pelvispondylite rhumatismale, un rhumatisme périphérique atteignant essentiellement les articulations interphalangiennes distales [24].

AUTRES ARTHRITES NON CLASSABLES

Cette catégorie permet d'inclure les rhumatismes inflammatoires de l'enfant ne remplissant les critères d'aucune des formes précédentes et ceux remplissant les critères d'au moins deux formes.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique ne peut être retenu qu'après avoir éliminé toutes les autres causes d'arthrite. Elles sont résumées dans le tableau 42-V (non exhaustif).

Facteurs biologiques

Les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique présentent de nombreuses anomalies biologiques, en particulier un syndrome inflammatoire ; ce sont cependant principalement deux marqueurs qui sont systématiquement recherchés (tableau 42-VI) : le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps antinucléaires (AAN).

La présence d'anticorps antinucléaires — le plus souvent détectés par immunofluorescence et dont le dosage dépend de la méthode utilisée par le laboratoire — concerne un groupe spécifique de malades. Il est montré que leur présence majore le risque de développer une uvéite et influe sur le type d'arthrite [25]. Le

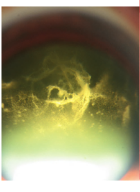


Tableau 42-IV – Formes cliniques d'arthrite chronique de l'enfant.

Forme	Sex-ratio	Âge moyen	Atteinte articulaire	Atteinte systémique	Atteinte oculaire	Biologie	Anticorps antinucléaires	Évolution
Systémique	Fille si < 1 an, ensuite : fille = garçon	Deux tiers des cas avant 5 ans, toujours après 3 mois	85 % dans les 3 mois Symétrique Grosses articulations	Fièvre, rash cutané, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, atteinte multiviscérale	Non	Syndrome inflammatoire (+) FR⁻	AAN⁻	Lente, imprévisible Rémission dans 50 % des cas après 10 ans d'évolution, invalidante sinon [17-20]
Oligoarticulaire (au plus quatre grosses articulations les six premiers mois)	9 filles/1 garçon	Avant 3 ans	Asymétrique, membre inférieur (genou et cheville), éventuellement main-pied [21, 25], localisée, peu destructrice		Oui Forme œil blanc Surveillance ophtalmologique trimestrielle [25, 26]	Syndrome inflammatoire (++) CRP, VS [21] FR⁻	Si AAN⁺ : atteinte oculaire ++	Rémission dans 50 % des cas Évolution vers forme polyarticulaire 30 % [25] Atteinte articulaire liée à l'atteinte oculaire
Polyarticulaire (au moins cinq articulations)	3 filles/1 garçon		Rachis cervical, articulation temporo-mandibulaire [21, 25] Forme sèche Forme inflammatoire		Oui si VS ou CRP⁺, FR⁺, AAN⁺	FR⁺ : 10 % FR⁻ : – 45 % AAN⁺ – 45 % AAN⁻	AAN⁺ : 45 % (fille < 5 ans à début oligoarticulaire ++)	Par poussées ou continue Rémission dans 23 % des cas si FR⁻, 6 % si FR⁺ Forme sèche : raideurs Forme inflammatoire : destructrice 23 % d'arthroplastie
Enthésite	Garçon	Après 10 ans	Asymétrique, membre inférieur, enthésopathies, spondylarthrite ankylosante		10 % des cas : uvéite antérieure unilatérale alternante, non granulomateuse, fibrineuse, synéchiante			Articulaire : variable Oculaire : favorable si traitement précoce
Rhumatisme psoriasique	Fille = garçon		Rhumatisme axial, rhumatisme périphérique (interphalangienne distale) [24]	Lésions cutanées, unguéales, antécédent familial au 1er degré de psoriasis		Histoire familiale de pathologie liée à HLA-B27		
Autres	Arthrites non classables ou ne remplissant aucun critère ou ceux de plusieurs catégories							

* *In* : Hofer, 2000 [92].
FR, facteur rhumatoïde ; AAN, anticorps antinucléaires.

Tableau 42-V – Diagnostic différentiel de l'arthrite juvénile idiopathique (liste non exhaustive).

Atteinte monoarticulaire	Arthrites infectieuses	Bactérienne : staphylocoque doré, gonocoque, streptocoque, Lyme… (fièvre, douleurs, signes locaux) Forme décapitée Ostéomyélite Mycobactérie : tuberculose Fongique : *Candida*, cryptocoque…
	Arthrites d'origine immuno-hématologique	Trouble de la crase sanguine Hémopathie maligne Métastase osseuse Drépanocytose Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
	Maladies métaboliques	Hyperuricémie Pseudohypoparathyroïdie Rachitisme, scorbut Diabète
	Autres	Traumatisme, syndrome de Silvermann Dystrophies synoviales Ostéochondroses Tumeur synoviale
Atteinte oligoarticulaire	Arthrites infectieuses	Réactionnelle : mycoplasme, *Brucella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Chlamydia*… Virale : rubéole, hépatite, adénovirus, herpès…
	Arthrites d'origine immuno-hématologique	Hémopathie maligne Métastase osseuse Drépanocytose Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
	Autres arthrites inflammatoires avec manifestations systémiques	Rhumatisme articulaire aigu Vascularite Sarcoïdose Maladie périodique Lupus érythémateux disséminé Connectivite Dermatomyosite et polymyosite
	Maladies métaboliques	Hyperuricémie Pseudohypoparathyroïdie Rachitisme, scorbut Diabète
	Autres	Syndrome de Silvermann Dysplasies squelettiques héréditaires
Arthralgies sans arthrite	Arthrites d'origine immuno-hématologique	Hémopathie maligne Ostéosarcome Métastase
	Tumeurs musculosquelettiques	Bénigne : ostéome ostéoïde Maligne : sarcome ostéogénique, tumeur d'Ewing, fibrosarcome…
	Autres	Ostéonécrose aseptique Algoneurodystrophie Arthralgies psychogènes, algopathomimie

mécanisme physiopathologique précis n'est pas encore élucidé puisque la nature de l'antigène responsable de la positivité des anticorps antinucléaires dans l'arthrite juvénile idiopathique n'est pas connue [26].

Certaines études ont trouvé une corrélation entre l'atteinte articulaire et oculaire avec une auto-immunité dirigée contre le collagène de type II, localisé au niveau des articulations et du vitré, alors que d'autres auteurs ont évoqué la possibilité d'autoanticorps croisés contre un antigène rétinien à l'origine de l'uvéite [26, 27].

Facteurs génétiques et environnementaux

Certaines formes familiales et quelques atteintes de jumeaux monozygotes ont été rapportées, suggérant l'implication de facteurs génétiques, sans toutefois de modification de la prise en charge [28-30]. Ainsi, des publications évoquent une association directe entre des formes cliniques d'arthrite juvénile idiopathique et des allèles du HLA, cette association variant également en fonction des ethnies [31, 32]. Il semble que la forme oligoarticulaire à AAN$^+$ soit associée à l'antigène HLA-DR5/DW8 [29].

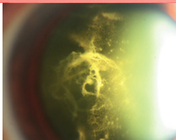
L'incidence de l'arthrite juvénile idiopathique varie en fonction des études, ce qui suggère l'implication de facteurs environnementaux, une étude anglaise retrouvant notamment un nombre important d'arthrites juvéniles idiopathiques associées à une infection virale de type influenza A [33, 34].

Tableau 42-VI – Marqueurs biologiques principaux de l'arthrite juvénile idiopathique.

Facteur rhumatoïde (FR)	Rarement positif
Anticorps antinucléaires (AAN)	40 % (surtout dans les formes oligoarticulaires)

Tableau 42-VII – Principaux facteurs de risque d'uvéite dans l'arthrite juvénile idiopathique [2, 39, 42].

Âge < 6 ans (risque relatif : 2,4)
Sexe féminin
AAN$^+$ (risque relatif : 2,77)
Forme oligoarticulaire



Manifestations oculaires au cours de l'arthrite juvénile idiopathique

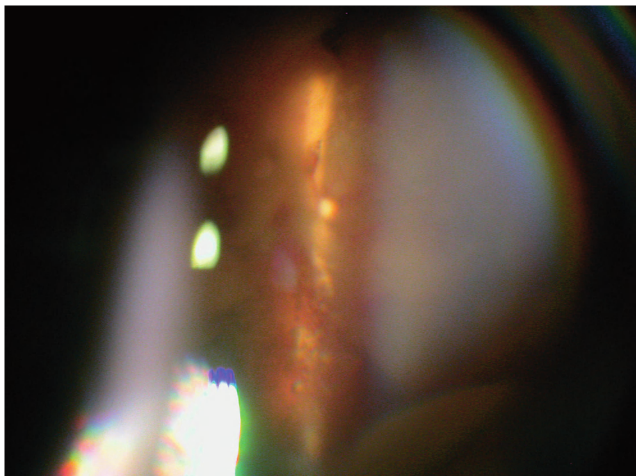
L'uvéite antérieure est l'atteinte oculaire la plus fréquente, avec une incidence d'environ 20 %. L'arthrite juvénile idiopathique constitue l'une des principales causes d'uvéite antérieure de l'enfant [35]. Les principaux facteurs de risque sont repris dans les tableaux 42-VII et 42-VIII.

L'inflammation oculaire apparaît de façon insidieuse. Elle est asymptomatique au début, avec un œil classiquement blanc et une acuité visuelle conservée. L'atteinte oculaire peut se compliquer d'une baisse d'acuité visuelle, qui peut longtemps passer inaperçue chez l'enfant. Un examen ophtalmologique systématique régulier (tableau 42-VIII) des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique est donc le moyen le plus efficace pour la dépister [36].

D'évolution le plus souvent chronique, l'atteinte oculaire peut aussi être aiguë et évoluer sur un mode récidivant. Rarement, elle revêt la forme d'une panuvéite [36-38]. Il n'existe pas de parallélisme entre la gravité de l'atteinte oculaire et l'importance de l'atteinte articulaire. L'uvéite devient bilatérale au cours des deux premières années et dans environ 75 % des cas [39]. Si l'atteinte est unilatérale, il sera peu probable après un an d'évolution d'observer une atteinte du second œil [40]. L'uvéite survient en moyenne à l'âge de quatre ans, un an après la survenue de l'arthrite et 90 % seront apparues dans les quatre ans. Le risque d'uvéite devient négligeable après sept ans d'évolution d'une arthrite juvénile idiopathique [3, 41].

L'examen biomicroscopique retrouve de fins précipités rétrocornéens siégeant sur la moitié inférieure ou la totalité de l'endothélium cornéen en cas de forte poussée inflammatoire.

Le tyndall cellulaire et le tyndall protéique, idéalement mesurés au *laser flare-cell meter* (en photons par milliseconde), permettent de coter l'intensité et l'évolutivité de l'inflammation intraoculaire. Il apporte des informations pour la surveillance thérapeutique. Dans certains cas de réponse leucocytaire massive, un hypopion sévère et douloureux peut être observé, posant le diagnostic différentiel parfois difficile d'un rétinoblastome endophytique pseudo-uvéitique diffusé au segment antérieur (fig. 42-1) [42]. Le stroma irien peut être inflammatoire et les vaisseaux dilatés, avec parfois une rubéose (fig. 42-2).



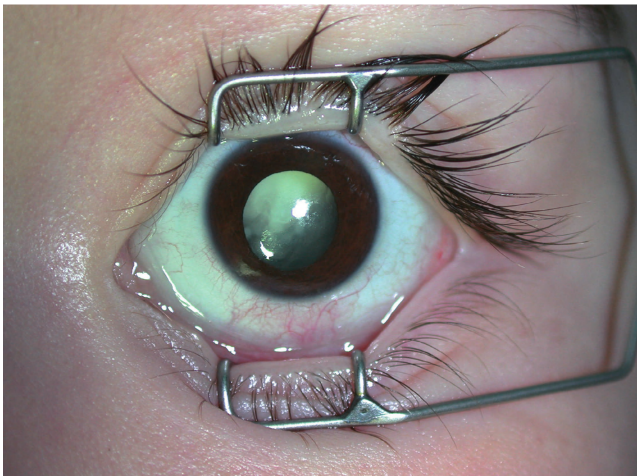


Fig. 42-1 ***Rétinoblastome endophytique, diagnostic différentiel de l'uvéite de l'enfant.***

Tableau 42-VIII – Facteurs de risque, niveaux de risque et rythme de surveillance ophtalmologique des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique [44].

	Facteur de risque d'uvéite antérieure chronique				
	Élevé	Haut		Moyen	Faible ou négligeable
Formes cliniques	Forme oligoarticulaire avec AAN⁺ avant 4 ans	Toutes formes avec arthrite avant 7 ans, sauf systémique		Formes oligoarticulaire, polyarticulaire ANA⁺ et arthrite psoriasique avec arthrite entre 7 et 12 ans	Forme systémique, forme polyarticulaire, ANA⁻, entre 7 et 12 ans, arthrite rhumatoïde, enthésite en rapport avec une arthrite, toutes formes après 12 ans
	Niveau de risque et surveillance				
	Élevé	Haut		Moyen	Faible ou négligeable
Âge	< 6 ans	< 6 ans	6-11 ans	< 11 ans	> 11 ans
Anticorps antinucléaires	ANA⁺	ANA⁺	ANA⁻	ANA⁻	ANA⁻
Formes cliniques	Oligoarticulaire	Polyarticulaire	Oligoarticulaire	Polyarticulaire	Spondylarthropathie Systémique (maladie de Still)
Rythme de surveillance	Trimestriel	Semestriel		Annuel	Annuel
Durée de surveillance	1 an, puis analogue au risque moyen	5 ans, puis analogue au risque faible		10 ans ou jusqu'à l'âge de 12 ans	10 ans ou jusqu'à l'âge de 12 ans

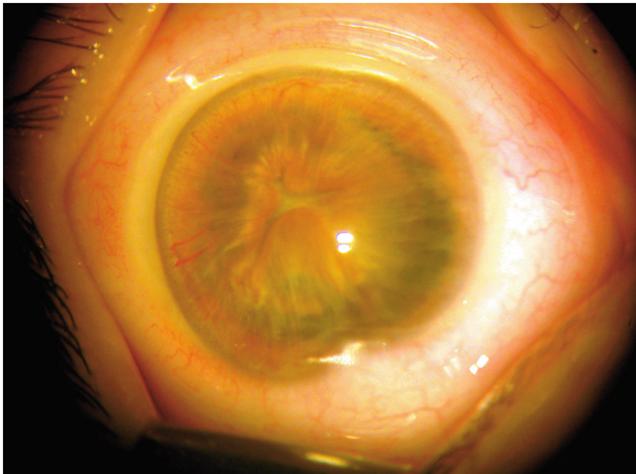


Fig. 42-2 ***Réponse inflammatoire majeure avec rubéose irienne.***

Un examen ophtalmologique complet, après dilatation pupillaire si les synéchies le permettent, est indispensable afin de dépister des complications et, surtout, pour éliminer une autre cause d'uvéite. La tomographie en cohérence optique (OCT) a montré une fréquence d'œdème maculaire plus importante que celle habituellement rapportée [43].

Diagnostic différentiel ophtalmologique

Les principaux diagnostics différentiels d'arthrite juvénile idiopathique sont résumés dans le tableau 42-IX.

Tableau 42-IX – Diagnostic différentiel de l'arthrite juvénile idiopathique.

Uvéite et arthrite de l'enfant	Pseudo-uvéites
Sarcoïdose oculaire Rhumatisme articulaire aigu Collagénoses Maladie de Behçet Uvéites d'origine infectieuse : syphilis, maladie de Lyme, parasitoses… Syndrome de Blau	Rétinoblastome (< 5 ans, pseudo-hypopion, hyalite) Xanthogranulome juvénile (< 1 an, hyphéma) Lymphome, leucémie (pseudo-hypopion, hyphéma) Corps étranger intraoculaire (panuvéite) Décollement de rétine ancien (réaction cellulaire antérieure)

Complications de l'uvéite dans l'arthrite juvénile idiopathique

L'uvéite antérieure évolue sur un mode chronique entrecoupé de poussées donnant lieu à différents types de complications qui font toute la gravité oculaire de la maladie (tableau 42-X) [44-46]. Leur fréquence est estimée de 20 % à 40 % [3, 46, 48, 49] avec, à trois ans, une incidence annuelle moyenne par patient de 0,4 (cataracte et glaucome inclus), aboutissant à une incidence chirurgicale de 0,06, soit une intervention en moyenne après douze ans d'évolution [49].

Tableau 42-X – Complications oculaires.

Forme clinique	Complications oculaires
Arthrite juvénile idiopathique seule	Cataracte [50] Synéchies iridocristalliniennes Membrane cyclitique
Arthrite juvénile idiopathique avec synéchies iridocristalliniennes [51]	Glaucome [52] Kératopathie en bandelette (fig. 42-3) Papillite, œdème maculaire cystoïde (fig. 42-4) [43] Voiles vitréens (fig. 42-5), membrane épirétinienne [43] Décollement de rétine Sclérite Hypotonie, phtyse Iatrogénicité

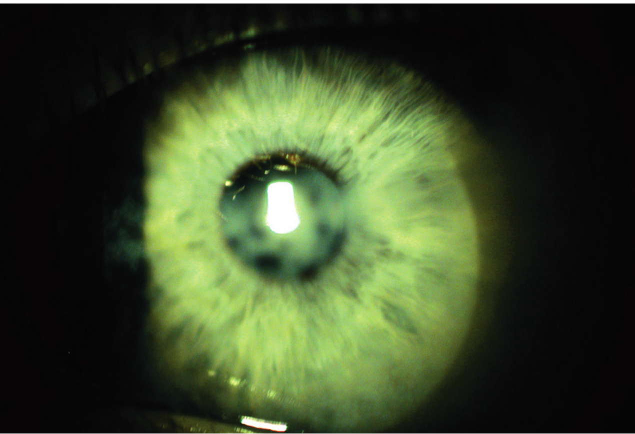


Fig. 42-3 ***Kératite en bandelette.***

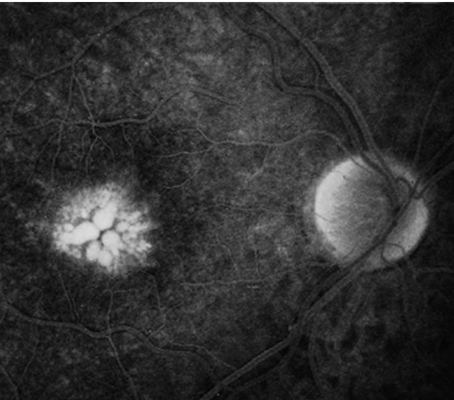
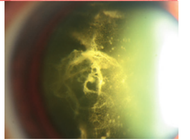
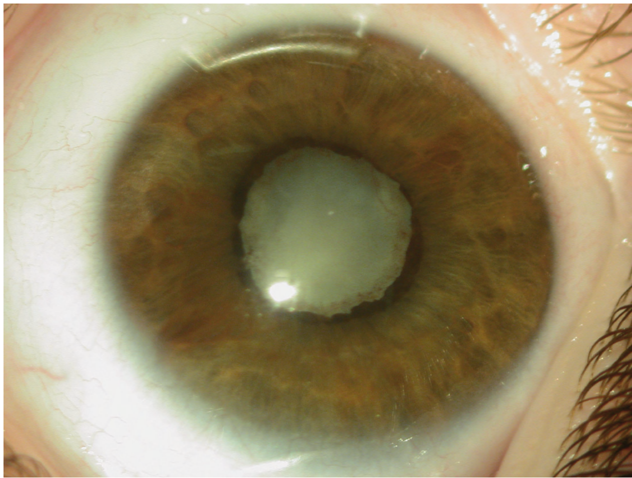


Fig. 42-4 ***Œdème maculaire secondaire.***



Fig. 42-5 ***Voiles vitréens secondaires.***





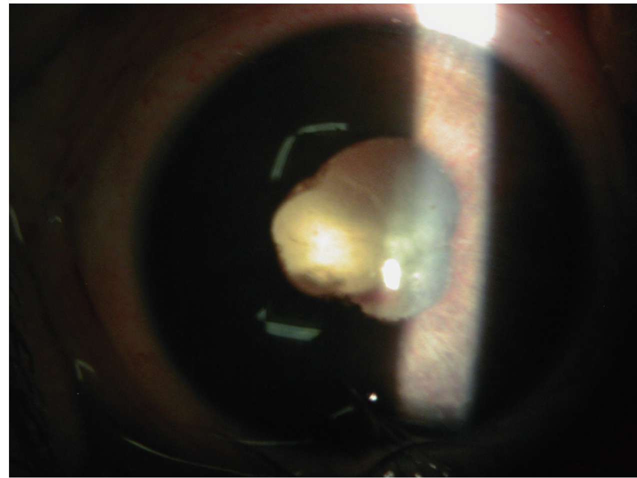


Fig. 42-6 ***Cataractes compliquant l'uvéite.***

CATARACTE

Complication la plus courante de l'arthrite juvénile idiopathique, la cataracte est secondaire à la chronicité de l'inflammation intraoculaire et est aggravée par les traitements corticoïdes locaux et systémiques prolongés (fig. 42-6). Cliniquement, elle débute par des opacités sous-capsulaires postérieures, évoluant dans les formes sévères et prolongées vers une cataracte obturante. Le risque de développer précocement une cataracte augmente s'il existe des synéchies postérieures au moment du diagnostic [50]. Dans les sept à dix ans qui suivent, environ 30 % des yeux initialement indemnes de synéchies auront aussi une cataracte ; en cas de présence initiale de synéchies postérieures, des études mettent en évidence une incidence de 80 % de cataracte [40, 47].

SYNÉCHIES IRIDOCRISTALLINIENNES

L'aspect de « pupille en trèfle » est classiquement décrit (fig. 42-7). Les synéchies peuvent se compliquer de séclusion pupillaire et d'hypertonie oculaire. Leurs ruptures laissent des résidus pigmentés sur la cristalloïde antérieure du cristallin, permettant un diagnostic rétrospectif d'uvéite (fig. 42-8). La présence de synéchies iridocristalliniennes est associée à un risque plus élevé d'apparition d'autres complications [51], telles que cataracte et hypertonie oculaire.

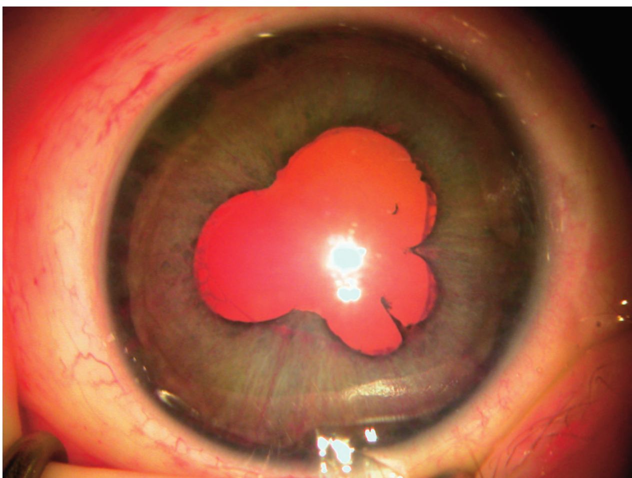


Fig. 42-7 ***Synéchies iridocristalliniennes.***

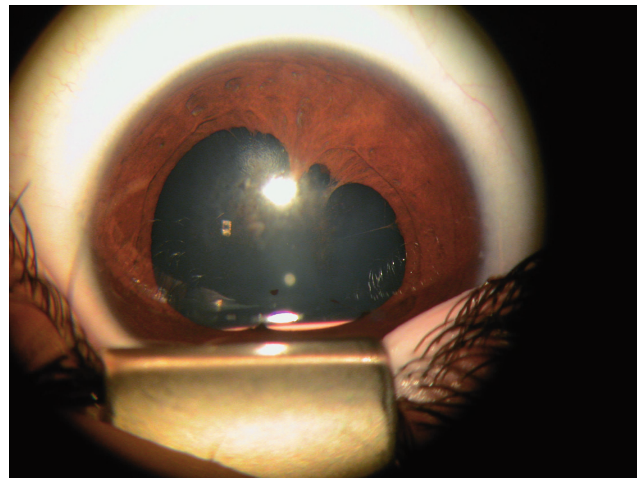


Fig. 42-8 ***Synéchies iridocristalliniennes et dépôts de pigment aux sites de rupture de synéchie.***

MEMBRANE CYCLITIQUE

En cas de réaction inflammatoire ou exsudative majeure, elle peut obturer l'axe visuel (fig. 42-9).

GLAUCOME

Le glaucome est une complication grave qui apparaît dans environ 38 % des cas. L'hypertonie oculaire apparaît dans deux tiers des cas dans les deux ans suivant le diagnostic. Le risque de glaucome est plus fréquent dans les formes AAN^{+} (42 %) que dans celles AAN^{-} (6 %). L'hypertonie oculaire peut être d'origine inflammatoire par altération du trabéculum, secondaire à un bloc pupillaire ou d'origine iatrogène [52].

Le tableau 42-XI reprend les différentes séries publiées récemment sur la fréquence des complications de l'uvéite dans l'arthrite juvénile idiopathique, avec un suivi moyen inférieur à dix ans après la survenue de l'uvéite. Ces chiffres sont à comparer avec la série de dix-huit patients examinés après vingt ans d'évolution d'arthrite juvénile idiopathique avec uvéite, où 83 % de cataracte, 33 % de glaucome et 70 % de baisse visuelle sont rapportés [28].

Tableau 42-XI – Fréquence des complications oculaires (en pourcentage de patients).

	Pays	Nombre de patients	Suivi	Chirurgie de la cataracte	Glaucome (chirurgie)	Synéchies	Kératite en bandelette	Cécité légale	Pas de complication
Edelsten, 2002 [48]	Grande-Bretagne	163	4 ans	21 %	14 %				79 %
Kotaniemi, 2001 [14]	Suède	104	NC	21 %	8 %		7 %		76 %
Paroli, 2003 [53]	Italie	42	NC	38 %	25 yeux				10 %
Saurenmann, 2007 [2]	Canada	142	6 ans	23 %	16 %	22 %	14 %		63 %
Heiligenhaus, 2007 [3]	Allemagne	106	6 ans	29 %	8 % (4 %)	26 %	29 %		44 %
Woreta, 2007 [46]	États-Unis	75	6 ans	23 %	15 %	28 %	32 %		33 %
Grassi, 2007 [41]	Italie	62	9 ans	8 %	3 % (2 %)	19 %	13 %		65 %

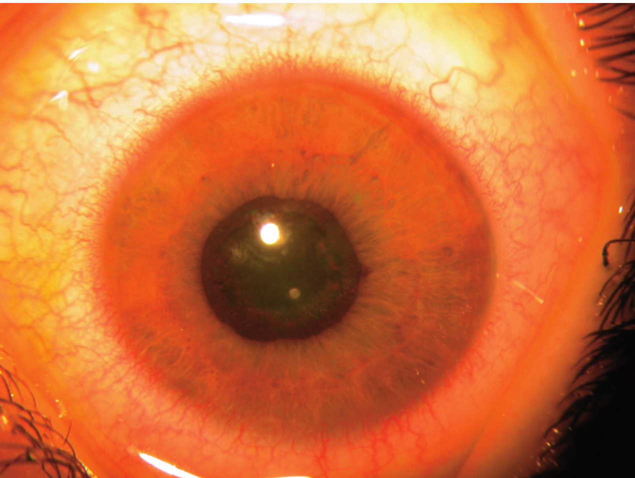


Fig. 42-9 ***Membrane cyclitique proche de l'axe visuel.***

Pronostic

S'il n'y a pas d'atteinte oculaire lors du diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique, certaines données cliniques sont favorablement prédictives d'une absence d'atteinte oculaire ultérieure (tableau 42-XII) [54]. Le taux de rémission de l'arthrite est de 75 % après l'âge de quatorze ans [48].

Tableau 42-XII – Arthrites juvéniles idiopathiques sans atteinte oculaire : facteurs prédictifs favorables.

Arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire persistante
Garçon
Faible inflammation systémique

L'histoire naturelle des arthrites juvéniles idiopathiques et des uvéites reste mal connue. Souvent réservé, le pronostic visuel des uvéites antérieures chroniques de l'enfant dépend de plusieurs facteurs repris dans le tableau 42-XIII : âge précoce — en raison du risque amblyogène — mais aussi durée d'exposition à une inflammation chronique.

Si, dans les années soixante-dix, une cécité était rapportée dans 15 % à 38 % des cas, il apparaît qu'actuellement les résultats sont plus favorables [56].

Tableau 42-XIII – Facteurs pronostiques oculaires [43] et de sévérité [45, 46, 48, 55].

Facteurs pronostiques oculaires	Facteurs prédictifs de sévérité
Précocité diagnostique et thérapeutique État oculaire au diagnostic	Âge précoce Garçon Temps arthrite-uvéite/augmentation α_2-globulines plasmatiques ANA+ Marqueurs HLA-A19, HLA-B22 et HLA-DR9

Sur le plan fonctionnel, plusieurs études épidémiologiques rapportent en fin d'évolution de la maladie une acuité visuelle normale dans 60 % des cas et abaissée dans 35 %, avec trois causes principales : le glaucome, l'amblyopie et la maculopathie. Une cécité surviendra dans presque 5 % des cas [51, 57, 58].

Traitement

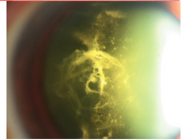
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE

La prise en charge des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique doit être multidisciplinaire. Le traitement est symptomatique, luttant contre l'inflammation et la douleur. Le principe thérapeutique consiste désormais en un traitement initial très intense et diminué progressivement jusqu'à une dose palier contrairement à l'ancien concept augmentant progressivement le traitement selon la persistance des troubles [59].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont le traitement de première ligne, utilisés seuls ou en associations avec des infiltrations articulaires d'hexacétonide de triamcinolone qui peuvent être indiquées dans les formes oligoarticulaires [60].

La corticothérapie par voie générale est indiquée en cas de formes systémiques résistant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, de formes compliquées de péricardite, d'atteinte hématologique ou d'uvéite. Elle peut aussi être utilisée à petite dose en addition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les formes polyarticulaires invalidantes [61]. Dans tous les cas, son utilisation au long cours chez l'enfant doit tenir compte des effets sur la croissance [62].

Les agents immunosuppresseurs sont le traitement de seconde ligne des formes polyarticulaires ou oligoarticulaires évoluant secon-



dairement vers une forme polyarticulaire [63, 64]. Le méthotrexate, proposé en première intention, est prescrit en une prise à la dose de 5 mg/m^2 jusqu'à 30 mg/m^2 par semaine après augmentation progressive des doses. Dans la majorité des cas, des doses finales supérieures à 10 mg/m^2 sont nécessaires pour être efficaces, avec une durée moyenne d'administration d'environ treize mois pour obtenir une rémission. Le tableau 42-XIV précise le taux de patients répondeurs au niveau articulaire. Le méthotrexate semble ralentir l'évolution radiologique de l'arthrite sans stopper son évolution [65]. Bien toléré chez l'enfant, le méthotrexate peut toutefois avoir des effets secondaires notables, tels qu'une élévation des transaminases, des nausées et des vomissements. L'administration sous-cutanée diminue les effets secondaires digestifs et améliore 76 % des échecs par voie orale [66]. Plus rarement, des anomalies hématologiques, des migraines, une alopécie, un ulcère gastrique et des variations de l'humeur sont observés. De rares cas de néoplasies liées au méthotrexate ont été décrits mais aucune pneumopathie interstitielle ni cirrhose hépatique [67].

Tableau 42-XIV – Réponse au traitement par méthotrexate (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization*, 2004 [68]) (en pourcentage de patients).

Rémission complète	12 %
Rémission partielle	60 %
Pas de rémission	38 %

TRAITEMENT DE L'UVÉITE

En cas d'uvéite non compliquée, les proportions des différents modes de traitement sont précisées dans le tableau 42-XV en fonction des séries publiées. Le tableau 42-XVI reprend les répartitions de traitement en fonction de l'intensité de l'inflammation [40].

La plupart des éléments cliniques ayant une valeur pronostique, tels que le *flare*, l'œdème maculaire et la diminution de la fonction du corps ciliaire, sont difficiles à évaluer en pratique courante [45].

Tableau 42-XV – Répartition des différents traitements de l'uvéite non compliquée (en pourcentage de patients).

Pas de traitement	46 % [69]
Traitement topique seul	51 % [2]
Méthotrexate	14 % [41], 19 % [46, 48], 43 % [2]
Anti-TNF (884 patients)	5 % [70]

Tableau 42-XVI – Répartition des traitements anti-inflammatoires dans une série de cent trois enfants avec uvéite non compliquée [40] (en pourcentage de patients).

Traitement stéroïdien local : 25 %
Inflammation majeure résistante avec complications oculaires et chirurgie : 25 %
Formes intermédiaires avec traitement anti-inflammatoire local plusieurs années : 50 %

TRAITEMENT MYDRIATIQUE ET CYCLOPLÉGIQUE

La prévention et la lutte contre les synéchies postérieures sont obtenues par l'instillation de collyre atropinique, dont l'action peut être renforcée par un sympathomimétique.

TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE LOCAL

Le traitement anti-inflammatoire repose essentiellement sur les corticoïdes, qui peuvent être administrés soit par voie topique, avec une fréquence d'instillation adaptée à l'inflammation intraoculaire, soit par injection péri-oculaire de corticoïde retard effectuée sous anesthésie générale, en particulier si l'uvéite est unilatérale.

TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE GÉNÉRAL

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aider à contrôler une uvéite antérieure chronique si l'enfant n'a pas de traitement pour l'arthrite ou à diminuer la dose de corticoïdes et donc les complications iatrogènes [71].

La corticothérapie générale est indiquée pour les uvéites sévères, chroniques, résistant au traitement local. Elle est initiée par des bolus de méthylprednisolone en milieu pédiatrique, relayés par un traitement *per os* de prednisone à la dose de 60 mg/m^2 de surface corporelle. La posologie est progressivement diminuée sur plusieurs mois en fonction de l'évolution de l'inflammation intraoculaire, jusqu'à obtention de la dose minimale efficace quotidienne. Les mesures associées sont les mêmes que chez l'adulte : régime hyposodé, pauvre en sucre rapide, apport complémentaire en potassium, calcium et vitamine D. La prise en charge doit être multidisciplinaire et coordonnée avec les pédiatres, afin de prévenir les complications iatrogènes de la corticothérapie, plus particulièrement les troubles de croissance spécifiques à l'enfant.

AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Les agents immunosuppresseurs sont réservés aux formes sévères d'uvéites corticorésistantes dont l'évolution expose à la cécité. Au-delà de leur efficacité — 50 % à 60 % de réponses précoces rapportées au méthotrexate —, ils permettent de réduire les doses de corticoïdes par voie générale (de 18 mg à 2,85 mg par jour) et d'éviter ainsi les effets délétères d'une corticothérapie prolongée à forte dose même locale (moyenne de 1,5 à 5,6 instillations par jour) [63, 72].

Le mycophénolate mofétil est bien toléré chez l'enfant, avec 88 % de diminution de la dose de corticoïde [73]. Efficace chez l'adulte, le tacrolimus est une autre alternative [74].

Leur prescription, par des praticiens spécialisés, doit tenir compte des effets secondaires auxquels ils exposent (infection, stérilité, leucémie). Une surveillance régulière est donc indispensable [75, 76].

L'azathioprine, la ciclosporine A, le chlorambucil, les sels d'or, la sulfazalazine et les anti-TNF sont parfois utilisés [77]. Ces derniers ont démontré leur efficacité mais ils peuvent entraîner des névrites optiques parfois persistantes après l'arrêt du traitement [78]. L'étanercept semble plus actif sur l'arthrite au cours de l'uvéite compliquant l'arthrite juvénile idiopathique et résistante au traitement corticoïde [79, 80]. L'infliximab serait plus intéressant pour diminuer la dose de corticoïde (tableau 42-XVII) [70, 81, 82]. En l'absence de réponse de ce traitement, l'adalumimab semble une alternative parfois efficace [83].

Le tableau 42-XVIII résume les différents traitements proposés dans l'arthrite juvénile idiopathique et l'uvéite.

Tableau 42-XVII – Anti-TNF : comparaison de l'infliximab et de l'étanercept (en pourcentage de patients).

	Infliximab	Étanercept
Diminution de 50 % de la dose de corticoïdes [70]	70 %	53 %
Maintien des mêmes doses de corticoïdes [81]	8 %	45 %
Échec de la thérapeutique [82]	19 %	54 %

Tableau 42-XVIII – Traitements anti-inflammatoires.

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique	Traitement de l'uvéite
Voie générale : AINS (ibuprofène, diclofénac, naproxène), aspirine Corticoïdes généraux Autres immunosuppresseurs (forme polyarticulaire) : – méthotrexate – tacrolimus – azathioprine, mycophénolate mofétil – anti-TNF	Mydriatique et cycloplégique Corticoïdes locaux AINS, voie générale Corticoïdes, voie générale Autres immunosuppresseurs : – méthotrexate – tacrolimus – azathioprine, mycophénolate mofétil – anti-TNF

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

KÉRATOPATHIE EN BANDELETTE

Une instillation régulière un jour sur deux ou un grattage cornéen sous anesthésie générale avec une solution à base d'EDTA permet d'éliminer les plaques calciques obturant l'axe visuel. La photokératectomie thérapeutique au laser à excimères est également une méthode efficace et peut compléter l'action de l'EDTA.

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

L'inflammation oculaire doit être maîtrisée depuis au moins trois mois [84]. Le traitement préopératoire comprend des bolus de méthylprednisolone pendant trois jours. Les difficultés techniques sont liées à la présence de synéchies iridocristalliniennes. La phacophagie doit être associée à un capsulorhexis postérieur et à une vitrectomie antérieure. L'implantation intraoculaire doit être discutée au cas par cas (contrôle prolongé et ancien de l'inflammation, atteinte unilatérale…) [85]. La surveillance postopératoire doit être rapprochée car plusieurs séries récentes montrent un taux de reprise chirurgicale pouvant affecter le pronostic visuel final [86, 87].

GLAUCOME

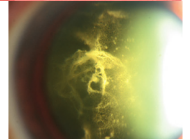
En cas de glaucome secondaire, le pronostic visuel est mauvais. Pour un tiers des patients atteints de glaucome, la chirurgie est indiquée après échec du traitement médical et consiste en une trabéculectomie idéalement non perforante, même si les résultats sont plus incertains. La goniotomie ou la pose d'une valve de drainage sont un recours secondaire intéressant [88, 89]. En cas d'échec de ces procédures, une cyclodestruction du corps ciliaire au laser diode ou une cryoapplication peuvent être proposées [90]. Dans les formes liées à une séclusion pupillaire, une iridotomie au laser YAG est de réalisation difficile et source de rechute de l'inflammation [91].

CONCLUSION

L'arthrite juvénile idiopathique est la principale étiologie d'uvéite chronique chez l'enfant, les autres causes n'étant en rien spécifiques à l'enfant. Si l'arthrite juvénile idiopathique s'accompagne d'une uvéite, celle-ci devra être dépistée et traitée le plus rapidement possible. Une collaboration multidisciplinaire et l'instauration d'un bon dialogue avec les parents sont indispensables. Le rôle des associations de patients et le soutien qu'elles peuvent apporter ne doivent pas être négligés. Le traitement sera rapidement adapté, avec escalade thérapeutique si nécessaire, tant en raison du risque de complications oculaires que du risque d'amblyopie pour les formes les plus précoces.

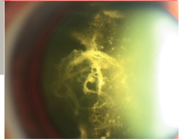
BIBLIOGRAPHIE

[1] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007, *369* : 767-778.
[2] Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM *et al*. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arth Rheum* 2007, *56* : 647-657.
[3] Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G *et al*. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007, *46* : 1015-1019.
[4] Helmick CG *et al*. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008, *58* : 15-25.
[5] Minden K *et al*. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany – National rheumatologic database. *J Rheumatol* 2002, *29* : 622-628.
[6] Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001, *3* : 371-378.
[7] Brewer EJ Jr *et al.* Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977, *20* : 195-199.
[8] Brewer EJ Jr *et al.* Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1972, *23* : 712-719.
[9] Fantini F. Rheumatoid arthritis in children and related forms. Updating of nomenclature, nosography, clinical manifestations and therapy, with reference to the EULAR/WHO workshop on the care of rheumatic children, Oslo, March 1977. *Reumatismo* 1977, *29* : 7-32.
[10] Petty RE *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998, *25* : 1991-1994.
[11] Petty RE *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, *31* : 390-392.
[12] Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2005. http://www.emea.eu.int
[13] Quartier P, Prieur A-M. [Juvenile idiopathic arthritis. (I) Clinical aspects.] *Rev Prat* 2007, *57* : 1171-1178.
[14] Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. *Ophthalmology* 2001, *108* : 2071-2075.
[15] Zulian F, Martini G, Falcini F. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002, *29* : 2446-2453.
[16] Wu CJ, Huang JL, Yang MH *et al*. Clinical characteristics of juvenile rheumatoid arthritis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Inf* 2001, *34* : 211-214.
[17] Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. *J Rheumatol* 1998, *25* : 2345-2351.
[18] Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008, *27* : 35-39.
[19] Uppal SS *et al.* Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol* 1995, *34* : 429-434.
[20] Luthi F *et al.* Adolescent-onset Still's disease: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002, *20* : 427-430.
[21] Guillaume S *et al.* Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000, *43* : 1858-1865.
[22] Goumy L. Formes polyarticulaires des arthrites juvéniles idiopathiques. *Presse Méd* 2001, *30* : 137-142.
[23] Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001, *28* : 2544-2547.
[24] Wilson FC *et al.* Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2009, *61* : 233-239.



[25] Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S *et al*. Patients with antinuclear antibody positive juvénile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 826-832.
[26] Schaal S *et al.* Acute iridocyclitis in antinuclear antibody-positive pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis detected a decade earlier. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002, *39* : 365-366.
[27] Petty RE *et al.* Immunity to soluble retinal antigen in patients with uveitis accompanying juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987, *30* : 287-293.
[28] Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999, *42* : 2261-2268.
[29] Dufier J-L, Yi E, Tiret A *et al*. Atteintes oculaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'enfant. *Rev Prat* 1994, *44* : 2573-2576.
[30] Arnason JA, Bell CL. Juvenile rheumatoid arthritis: current concepts and practice. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995, *32* : 383-385.
[31] Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998, *16* : 99-101.
[32] Carvounis PE *et al.* Ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, *243* : 217-221.
[33] Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1988, *27* : 176-180.
[34] Gare BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J Rheumatol* 1995, *22* : 295-307.
[35] BenEzra D, Cohen E, Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 444-448.
[36] Kotaniemi K *et al.* Recent advances in uveitis of juvenile idiopathic arthritis. *Surv Ophthalmol* 2003, *48* : 489-502.
[37] Sabri K *et al.* Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS* 2008, *12* : 539-545.
[38] Kump LI *et al.* Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1287-1292.
[39] Lepvrier-Guibal N *et al*. L'uvéite des arthrites chroniques juvéniles. *J Fr Ophtalmol* 1994, *17* : 489-495.
[40] Kanski JJ. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. *Br J Ophthalmol* 1989, *73* : 225-228.
[41] Grassi A, Corona F, Casellato A *et al*. Prevalence and out come of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007, *34* : 1139-1145.
[42] Chang JH, McCluskey PJ, Grigg JR. Recurrent hypopyon in chronic anterior uveitis of pauciarticular juvenile idiopathic arthritis. *BrJ Ophthalmol* 2006, *90* : 1327-1328.
[43] Ducos de Lahitte G, Terrada C, Kodjikian L *et al*. Maculopathy in uveitis of Juvenile Idiopathic Arthritis – An Optical Coherence Tomography study. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 64-69. Erratum in : *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 1159.
[44] Leak AM. Ophthalmological screening in seronegative juvenile arthritis: a personal view. *Br Soc Rheumatol* 1992, *31* : 631-632.
[45] Thorne JE *et al.* Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 840-846.
[46] Woreta F *et al.* Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 647-55.
[47] Kump LI *et al.* Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 1874-1877.
[48] Edelsten C, Lee V, Bentley CR *et al*. An evaluation of the baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Opthalmol* 2002 : 86 : 51-56.
[49] Chia A, Lee V, Graham EM *et al*. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening programme. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 757-762.
[50] Sijssens KM *et al.* Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 574-579.
[51] Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987, *94* : 1242-1248.
[52] Sijssens KM *et al.* Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 853-859 e2.
[53] Paroli MP, Speranza S, Marino M *et al*. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2003, *13* : 616-621.
[54] Flato B, Lien G, Smerdel A *et al*. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years, *J Rheumatol* 2003, *30* : 386-393.
[55] Zulian F *et al.* Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002, *29* : 2446-2453.
[56] Witmer R. Anterior uveitis in children. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1982, *94* : 335-338.
[57] Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988, *2* : 641-645.
[58] Pezzi PP *et al.* Causes of reduced visual acuity on long-term follow-up after cataract extraction in patients with uveitis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 826-827.
[59] Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, *20* : 279-300.
[60] Guillaume S. L'oligoarthrite juvénile : un diagnostic à ne pas méconnaître. Les arthrites juvéniles idiopathiques. *Presse Méd* 2000, *29* : 517-520.
[61] Gallagher KT, Bernstein B. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999, *11* : 372-376.
[62] Quartier P, Prieur A-M. Arthrites juvéniles idiopathiques. II. Traitement et pronostic. *Rev Prat* 2007, *57* : 1289-1293.
[63] Foeldvari I, Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005, *32* : 362-365.
[64] Heiligenhaus A *et al.* Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007, *17* : 743-748.
[65] Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998, *133* : 266-268.
[66] Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabrai DA *et al*. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004, *31* : 179-182.
[67] Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 2002, *86* : 47-49.
[68] Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V *et al*. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004, *80* : 2191-2201.
[69] Chen CS, Roberton D, Hammerton ME. Juvenile arthritis-associated uveitis: Visual outeomes and prognosis. *Can J Ophthalmol* 2004, *39* : 614-620.
[70] Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J *et al*. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumato* 2007, *34* : 1146-1150.
[71] Foster CS. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 395-398.
[72] Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 806-808.
[73] Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N *et al*. Mycophenolatemofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 180-184.

[74] Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD *et al*. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimusforthe treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1000-1006.
[75] Lustig MJ, Cunningham ET Jr. Use of immunosuppressive agents in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 399-412.
[76] Biester S *et al.* Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 319-324.
[77] Savolainen HA. Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis: longterm followup with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 1999, *26* : 898-903.
[78] Sirnsek I, Erdem H, Pay S *et al*. Optic neuritis occurring with antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007, *66* : 1255-1258.
[79] Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM *et al*. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of Etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, *53* : 18-23.
[80] Reiff A *et al.* Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001, *44* : 1411-1415.
[81] Saurenmann RK, Levin AV, Rosé J-B *et al*. Tumour necrosis factor {alpha} inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, *45* : 982-989.
[82] Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V *et al.* Infliximab and etanarcept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, *66* : 548-550.
[83] Biester S, Deuter C, Michels H *et al*. Adalumimab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 319-324.
[84] BenEzra D, Cohen E. Cataract surgery in children with chronic uveitis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1255-1260.
[85] Lundvall A, Zetterstrom C. Cataract extraction and intraocular lens implantation in children with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 791-793.
[86] Lam LA, Lowder CY, Baerveldt G *et al.* Surgical management of cataracts in children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 772-778.
[87] Kotaniemi K, Penttila H. Intraocular lens implantation in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmic Res* 2006, *38* : 318-323.
[88] Ho CL, Wong EY, Wallon DS. Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 838-844.
[89] Kafkala C, Hynes A, Choi J, Topalkara A, Poster CS. Ahmed valve implantation for uncontrolled pediatrie uveitis glaucoma. *J AAPOS* 2005, *9* : 3360-3340.
[90] Heinz C, Koch JM, Heiligenhaus A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 737-740.
[91] Freedman SF, Rodriguez-Rosa RE, Rojas MC *et al.* Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 617-621.
[92] Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001, *28* : 1083-1090.



Chapitre 43

Syndrome de Blau, syndrome CINCA et autres syndromes auto-inflammatoires génétiquement déterminés

A. P. Brezin, P. R. Rothschild

Les syndromes auto-inflammatoires, entité nosologique de description récente, se présentent cliniquement sous la forme de poussées inflammatoires spontanées avec arthrites, atteinte cutanée et, parfois, fièvre récidivante. L'uvéite constitue également une manifestation de plusieurs de ces tableaux cliniques. La découverte ces dix dernières années de mutations concernant des gènes impliqués dans l'immunité innée associée à l'absence de stigmates d'auto-immunité classiques, tels que la présence d'autoanticorps ou de lymphocytes T autoréactifs, a permis de regrouper ces syndromes hétérogènes sous le terme de syndromes auto-inflammatoires et de proposer une classification moléculaire, constituant un préalable à une éventuelle thérapeutique ciblée [1].

Syndrome de Blau, maladie de Crohn et mutations du gène *NOD2/CARD15*

Le syndrome de Blau, ou granulomatose systémique familiale juvénile, constitue une triade clinique associant uvéite, éruption cutanée et arthrites. Cette maladie rare, de transmission dominante autosomique, a été décrite par Edward Blau en 1985 à partir d'une famille présentant onze membres atteints sur quatre générations [2]. Longtemps confondu avec une sarcoïdose précoce sans atteinte pulmonaire, l'incidence du syndrome de Blau est probablement sous-estimée.

Les manifestations cliniques commencent au cours de la première décennie et la polyarthrite, touchant essentiellement les poignets, les doigts, les coudes et les chevilles, est quasiment constante. L'atteinte des articulations interphalangiennes proximales est responsable au niveau des doigts d'une déformation en flexion caractéristique dénommée camptodactylie (fig. 43-1).

L'uvéite est de type granulomateuse avec choroïdite multifocale [3, 4]. Des infiltrats sous-épithéliaux ont également été décrits par plusieurs auteurs [5, 6].

L'atteinte cutanée se manifeste par des éruptions généralisées intermittentes maculeuses érythémateuses et papuleuses avec, au niveau du visage, une prédilection pour les joues et le nez en vespertilio.

Une vascularite touchant de nombreux organes est la moins fréquente des manifestations.

La responsabilité du gène *NOD2* (anciennement *CARD15*) a été mise en évidence par Miceli-Richard *et al.* en 2001 [7].

Ce gène appartient à la famille NLR (*Nucleotide-binding domain and Leucine-rich Repeat containing genes family*). Tous ces gènes,



Fig. 43-1 Camptodactylie au cours du syndrome de Blau. *Déformation caractéristique en flexion de l'auriculaire par atteinte de l'articulation interphalangienne proximale.*

hautement conservés entre espèces, sont notamment responsables chez les plantes de la résistance aux pathogènes [8]. Ces gènes codent des protéines intracellulaires impliquées dans la reconnaissance des pathogènes et constituent, avec les TLR (*Toll-Like Receptors*) situés au niveau membranaire, des acteurs majeurs de la réponse immunitaire innée [9]. La structure de ces protéines comporte trois domaines, dont deux domaines communs et un domaine spécifique permettant de classer ces récepteurs. Le domaine central NBD (*Nucleotide Binding Domain*) permet la liaison à l'ATP ; le domaine carboxyterminal LRR (*Leucine-Rich Repeat*) est impliqué dans la reconnaissance du pathogène ; le domaine aminoterminal spécifique permet le recrutement des effecteurs de la cascade de signalisation propres à chacune des quatre sous-familles (NLRA, NLRB, NLRC, NLRP).

NOD2 appartient à la sous-famille NLRC (*NLR CARD domain containing*) car son domaine spécifique aminoterminal a la capacité de recruter les caspases impliquées dans la voie de signalisation aboutissant à l'apoptose. Pour des raisons historiques, ce domaine CARD (*CAspase Recruitment Domain*) conserve la dénomination de NOD (*Nucleotide Oligomerization Domain*) [8].

Les mutations dans le syndrome de Blau concernent le domaine NBD, tandis que des mutations du même gène dans le domaine LRR sont impliquées comme facteur de susceptibilité dans la maladie de Crohn (fig. 43-2). Des mutations d'un autre gène de la famille NLR, *NLRP3* (*NLR family Pyrin domain containing 3* ; anciennement cryopyrine ou *CIAS1*), contenant un domaine spécifique pyrine, sont responsables du syndrome CINCA (cf. *infra*).

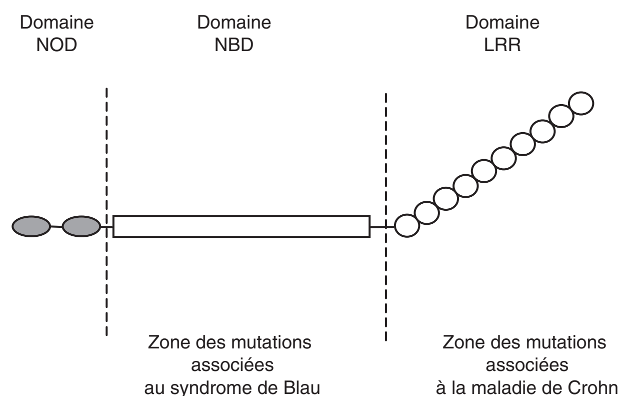


Fig. 43-2 Représentation schématique de la structure en domaines de la protéine NOD2. *(D'après Rosenbaum, 1980 [13].)*

Le récepteur NOD2 est intracellulaire et impliqué dans la reconnaissance d'un motif très spécifique, le MDP (muramyl dipeptide). Il s'agit d'un produit de dégradation du peptidoglycane, lui-même présent dans la paroi de la quasi-totalité des bactéries. L'expression de NOD2 été confirmée au niveau de l'œil et un modèle murin a permis de mettre en évidence une uvéite expérimentale, par injection de MDP, strictement dépendante de NOD2 et faisant intervenir l'IFNγ [10-13].

La reconnaissance fait intervenir le domaine LRR, permettant au domaine NOD une oligomérisation avec des récepteurs homologues. Le complexe ainsi formé, nommé nodosome, est responsable du recrutement d'effecteurs conduisant à l'activation de NF-κB, un facteur de transcription aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires. D'autres voies, moins bien caractérisées, sont probablement impliquées, notamment par l'intermédiaire des caspases qui jouent un rôle central dans l'apoptose. Outre son rôle dans la genèse d'une réaction inflammatoire indépendante des TLR, le récepteur NOD2 serait également impliqué dans la régulation de l'activation des TLR.

Dans le syndrome de Blau, la mutation dans le domaine NBD conduit à un gain de fonction, aboutissant à une activation spontanée du récepteur, mesurée par l'activité de NF-κB [14].

Si l'étude génétique de cette maladie rare a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu, le rôle éventuel de NOD2 dans les autres types d'uvéites reste à déterminer.

Dans la maladie de Crohn, pathologie inflammatoire chronique intestinale granulomateuse d'origine multifactorielle, les mutations mises en évidence du gène *NOD2* impliquent le domaine LRR [15]. Le porteur de la mutation à l'état hétérozygote aurait un odds ratio de 2 à 4 de développer la maladie, alors que ce risque est de 10 à 40 pour le porteur à l'état homozygote. Cet effet dose suggère un mécanisme de perte de fonction, qui serait lié à la perte de la capacité de reconnaissance des pathogènes par atteinte du domaine LRR. Comme mentionné précédemment, NOD2 aurait un rôle régulateur dans l'activation des TLR, plus particulièrement au niveau intestinal, en inhibant l'activation de ceux-ci par les bactéries de la flore intestinale : cette perte de régulation conduirait à une inflammation intestinale chronique — ce mécanisme pathogénique reste très controversé. Les manifestations non digestives, plus rares et polymorphes, associent arthrites, atteinte cutanée et uvéite [16].

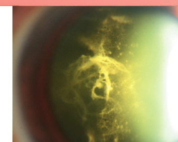
Ce dernier exemple illustre une fois de plus l'apport de la génétique dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques.

Une comparaison des données génétiques et cliniques du syndrome de Blau et de la maladie de Crohn est présentée dans le tableau 43-I.

Tableau 43-I – Comparaison des données génétiques et cliniques du syndrome de Blau et de la maladie de Crohn (d'après Borzutzky, 2009 [16]).

		Syndrome de Blau	Maladie de Crohn
Données génétiques	Hérédité	Monogénique, dominant autosomique	Multifactorielle
	Localisation de la mutation de NOD2	Domaine NBD	Domaine LRR
	Conséquences fonctionnelles	Gain de fonction	Perte de fonction
Données cliniques	Âge de début	< 4 ans	Adulte jeune
	Arthrite	> 90 %	10 %-35 %
	Atteinte cutanée	> 90 %	6 %-15 %
	Uvéite	> 90 %	4 %-6 %
	Atteinte digestive	Rare	100 %

NOD2, *Nucleotide Oligomerization Domain 2* ; NBD, *Nucleotide Binding Domain* ; LRR, *Leucine-Rich Repeat.*



Syndrome CINCA et mutations du gène *NLRP3/CIAS1* (cryopyrine)

Le syndrome CINCA/NOMID (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*) est une maladie inflammatoire rare de l'enfant identifiée en 1987 par Anne-Marie Prieur *et al.* [17].

Les manifestations cliniques réalisent une triade associant éruption cutanée, atteinte du système nerveux central et atteinte ostéoarticulaire.

L'éruption cutanée, quasiment constante, représente habituellement le premier symptôme de la maladie, peu après la naissance. Elle est variable pendant la journée et se présente sous une forme pseudo-urticarienne, migratoire et non prurigineuse.

Les manifestations articulaires intéressent les genoux, les chevilles, les pieds, les coudes et les poignets, même si les petites articulations peuvent également être touchées. Deux tiers des patients présentent des symptômes se résumant à des arthralgies mais, dans un tiers des cas, des déformations sévères avec hypertrophies des épiphyses et métaphyses des os longs conduisent à une incapacité fonctionnelle importante (fig. 43-3*a*). Les examens radiologiques objectivent les hypertrophies osseuses caractéristiques (fig. 43-3*b*).

Les manifestations neurologiques constantes sont caractérisées par une méningite chronique aseptique, un syndrome d'hypertension intracrânienne associant céphalées, vomissements et œdème papillaire, une épilepsie ainsi qu'un retard mental dans les cas les plus sévères. Une surdité de perception progressive peut apparaître plus tardivement. La ponction lombaire objective l'hyperpression et l'analyse du liquide cérébrospinal met en évidence une hypercellularité composée de polynucléaires.

Les examens biologiques objectivent une hyperleucocytose et un syndrome inflammatoire.

L'évolution de la maladie est chronique, avec des récidives inflammatoires comportant des poussées de fièvre, une splénomégalie, une lymphadénopathie et, parfois, une amylose secondaire. Le pronostic de la maladie est variable ; 20 % des patients décèdent dès le début de leur âge adulte ou sont sévèrement handicapés.

Les manifestations oculaires concernent un peu plus du quart des patients [18]. Une rougeur péri-limbique et une conjonctivite chronique sont fréquentes, ce qui distingue notamment la maladie des signes oculaires habituels d'une arthrite chronique juvénile. Chez la plupart des patients, l'uvéite est antérieure, d'intensité minime à modérée, non granulomateuse. Cependant, certains cas d'inflammation intraoculaire sévère ont été observés. À la différence des uvéites compliquant les arthrites chroniques juvéniles, l'uvéite n'est pas synéchiante et n'entraîne ni glaucome, ni cataracte secondaire précoce. L'inflammation du segment postérieur est rare, mais une hyalite et des vascularites rétiniennes peuvent être observées. Des manifestations cornéennes comportant une kératite en bandelette et aussi une kératite stromale interstitielle sont observées, chacune chez environ un quart des patients. Les anomalies de la papille sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie. Un œdème papillaire ou une atrophie optique sont observés chez plus de quatre patients sur cinq (fig. 43-4). Ces atteintes pourraient être secondaires à la méningite chronique aseptique, détectée chez la plupart des patients.

La maladie reste encore mal connue et pourrait être confondue, malgré ses spécificités sémiologiques, avec l'arthrite chronique juvénile. Une comparaison des manifestations ophtalmiques du syndrome CINCA et de l'arthrite chronique juvénile est présentée dans le tableau 43-II.

Des cas de transmission familiale de syndrome CINCA sont connus, mais la maladie est surtout sporadique. Des mutations du gène *NLRP3* (*NLR Pyrin containing domain 3*, anciennement *cryopyrine* ou *CIAS1*) ont été identifiées au cours de ce syndrome [19, 20]. Ce gène appartient à la grande famille des NLR, dont les caractéristiques structurales et fonctionnelles communes ont été décrites précédemment (cf. *supra*) [8]. Le domaine spécifique aminoterminal de NLRP3 est le domaine pyrine responsable du recrutement des effecteurs. Les signaux d'activation de NLRP3 sont variés et incluent le MDP (muramyl dipeptide) mais également l'ARN viral ou bactérien. Ces signaux sont reconnus par le domaine commun LRR, ce qui conduit au recrutement par le domaine pyrine de



Fig. 43-3 ***Déformation caractéristique des genoux au cours du syndrome CINCA.*** **a.** *Hypertrophie des épiphyses et de la patella sans épanchement articulaire associé.* **b.** *À gauche, radiographie de genou au cours du syndrome CINCA ; à droite, radiographie de genou normale d'un enfant du même âge. Hypertrophie des épiphyses et de la patella, avec aspect hétérogène de l'os en « mie de pain ».*
(Clichés fournis par H. Dollfus, Strasbourg.)

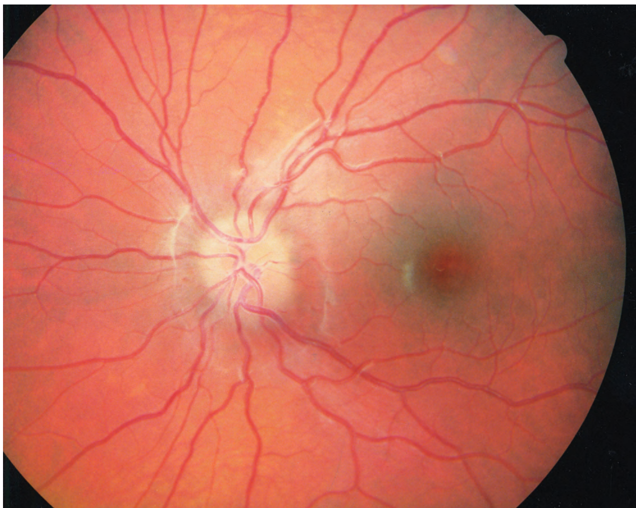


Fig. 43-4 ***Œdème papillaire accompagnant le syndrome CINCA.*** *(Cliché fourni par H. Dollfus, Strasbourg.)*

Tableau 43-II – Comparaison des manifestations oculaires de l'arthrite chronique juvénile et du syndrome CINCA/NOMID (d'après Dollfus, 2000 [18]).

Manifestations oculaires	Arthrite chronique juvénile	CINCA/NOMID
Rougeur	–	+
Kératite en bandelette	+	+
Kératite stromale	–	+
Uvéite antérieure	++	+
Cataracte secondaire	+	–
Glaucome secondaire	+	–
Synéchies postérieures	+	–
Atteintes du nerf optique	±	+ à ++
Œdème papillaire	±	++
Atrophie optique	–	+

multiples effecteurs dont la caspase-1. L'ensemble de ces effecteurs créent un complexe multimoléculaire, nommé inflammasome, impliqué dans la production d'interleukine 1β (IL-1β).

Les mutations touchent, comme pour le syndrome de Blau, le domaine intermédiaire NBD, avec pour conséquence une activation spontanée du récepteur par gain de fonction [21]. Les mutations surviennent le plus souvent *de novo*, sans histoire familiale. Pour plus de 40 % des patients, aucune mutation de *NLRP3* n'est retrouvée, ce qui suggère une hétérogénéité génétique qui reste à préciser.

Outre le syndrome CINCA, des mutations du gène *NLRP3* ont été identifiées au cours du syndrome de Muckle-Wells et dans le syndrome auto-inflammatoire lié au froid (ou urticaire familiale liée au froid). Ces syndromes très proches représentent des formes phénotypiques moins sévères, avec absence d'atteinte ostéoarticulaire sévère et absence d'atteinte neurologique. Les manifestations ophtalmiques se limitent à des épisodes de conjonctivite. Ces trois entités sont regroupées sous le terme de cryopyrinopathies [22].

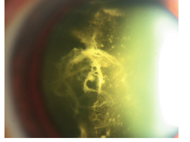
Le traitement de ces syndromes, outre les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens peu efficaces, a largement bénéficié des avancées génétiques et moléculaires par le développement de biothérapies reposant sur le blocage de l'IL-1β.

LES SYNDROMES AUTO-INFLAMMATOIRES

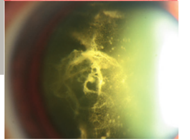
– Les syndromes auto-inflammatoires correspondent à un dysfonctionnement de l'immunité innée, avec une composante génétique monogénique ou multifactorielle.
– Le syndrome de Blau est une maladie inflammatoire systémique rare de l'enfant, dominante autosomique par mutation du gène *NOD2*, associant arthrites, uvéite et éruption cutanée.
– D'autres mutations du gène *NOD2* constituent un facteur de susceptibilité pour la maladie de Crohn, inflammation intestinale chronique d'origine multifactorielle.
– Le syndrome CINCA débute en période néonatale par un tableau clinique neurologique, cutané et articulaire sévère. De rares cas familiaux, de transmission dominante autosomique, ont été décrits ; la plupart des cas sont sporadiques par mutation *de novo* dans le gène *NLRP3* (*cryopyrine* ou *CIAS1*).
– Des formes phénotypiques moins sévères que le syndrome CINCA sont représentées par le syndrome de Muckle-Wells et le syndrome auto-inflammatoire lié au froid. Ces trois entités présentant des mutations de *NLRP3* (*cryopyrine*) sont dénommées cryopyrinopathies.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Masters SL, Simon A, Aksentijevich I *et al*. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009, *27* : 621-668.
[2] Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985, *107* : 689-693.
[3] Latkany PA, Jabs DA, Smith JR *et al*. Multifocal choroiditis in patients with familial juvenile systemic granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 897-904.
[4] Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N *et al*. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2009, *60* : 242-250.
[5] De Chadarevian JP, Raphael SA, Murphy GF. Histologic, ultrastructural, and immunocytochemical features of the granulomas seen in a child with the syndrome of familial granulomatous arthritis, uveitis, and rash. *Arch Pathol Lab Med* 1993, *117* : 1050-1052.
[6] Kurokawa T, Kikuchi T, Ohta K *et al*. Ocular manifestations in Blau syndrome associated with a CARD15/Nod2 mutation. *Ophthalmology* 2003, *110* : 2040-2044.
[7] Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M *et al*. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001, *29* : 19-20.
[8] Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES *et al*. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity* 2008, *28* : 285-287.
[9] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000, *406* (6797) : 782-787.
[10] Davey MP, Martin TM, Planck SR *et al*. Human endothelial cells express NOD2/CARD15 and increase IL-6 secretion in response to muramyl dipeptide. *Microvasc Res* 2006, *71* : 103-107.
[11] Rosenzweig HL, Martin TM, Jann MM *et al*. NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 1518-1524.
[12] Rosenzweig HL, Kawaguchi T, Martin TM *et al*. Nucleotide oligomerization domain-2 (NOD2)-induced uveitis: dependence on IFN-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50* : 1739-1745.
[13] Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB *et al*. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 1980, *286* (5773) : 611-613.
[14] Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N *et al*. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005, *105* : 1195-1197.
[15] Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H *et al*. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001, *411* (6837) : 599-603.
[16] Borzutzky A, Fried A, Chou J *et al*. NOD2-associated diseases: Bridging innate immunity and autoinflammation. *Clin Immunol* 2009, May 23.



[17] Prieur AM, Griscelli C, Lampert F *et al*. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987, *66* : 57-68.
[18] Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM *et al*. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol* 2000, *118* : 1386-1392.
[19] Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P *et al*. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002, *71* : 198-203.
[20] Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M *et al*. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002, *46* : 3340-3348.
[21] Neven B, Callebaut I, Prieur AM *et al*. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004, *103* : 2809-2815.
[22] Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008, *4* : 481-489.



Chapitre 44

Uvéites et rétinopathies pigmentaires

E. Delair

Les patients atteints de dystrophies héréditaires de la rétine peuvent présenter des signes orientant à tort le diagnostic vers une uvéite, tels que la présence de cellules dans le vitré ou d'un œdème maculaire [1, 2]. Par ailleurs, une cataracte sous-capsulaire postérieure peut être observée dans environ 50 % des cas. Les signes de « pseudo-uvéite » précèdent parfois l'apparition des éléments évocateurs de rétinite pigmentaire.

Sous le terme de rétinopathies pigmentaires sont regroupées différentes maladies dégénératives de la rétine d'origine héréditaire, présentant une grande hétérogénéité à la fois phénotypique et génotypique. Leur prévalence est d'environ un cas pour quatre mille naissances et on évalue à trente mille le nombre de patients atteints de rétinopathies pigmentaires en France. Dans 20 % à 30 % des cas, les rétinopathies pigmentaires sont associées à des syndromes généraux.

Prévalence de l'œdème maculaire dans les rétinopathies pigmentaires

La présence d'un œdème maculaire est une complication classique des rétinites pigmentaires (fig. 44-1). Cet œdème maculaire n'est pas toujours visible au simple examen du fond d'œil. Plusieurs publications concluent à une meilleure sensibilité de l'OCT par rapport à l'angiographie à la fluorescéine dans la détection de cet œdème [3, 4]. Néanmoins, l'angiographie reste intéressante pour dépister un œdème maculaire qui peut avoir été sous-estimé par les mesures en OCT, notamment en cas de rétine amincie — l'épaisseur rétinienne mesurée « normale » étant en réalité la somme de l'épaisseur réelle (rétine amincie) et de l'œdème. La prévalence de l'œdème maculaire au cours des rétinopathies pigmentaires varie de 13 % à 38 % selon les études [5-7] (tableau 44-I). Dans une série de soixante-seize patients atteints d'un syndrome de Usher de type II, la présence d'un œdème maculaire était retrouvée dans 25 % des cas [8]. Les auteurs précisent que chez cinq patients, l'œdème n'était pas cliniquement décelable à l'examen du fond d'œil mais mis en évidence par l'OCT et/ou l'angiographie.

Tableau 44-I – Prévalence de l'œdème maculaire (décelé en OCT) au cours des rétinites pigmentaires.

Référence	Nombre de patients	Prévalence de l'œdème maculaire
Hirakawa, 1999 [5]	46	13 %
Sandberg, 2008 [6]	316	28 %
Hajali, 2008 [7]	124	38 %

Traitement de l'œdème maculaire au cours des rétinopathies pigmentaires

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le mécanisme d'apparition de l'œdème maculaire au cours de la rétinopathie pigmentaire reste discuté. Un dysfonctionnement de la pompe au niveau de l'épithélium pigmentaire a été évoqué, ainsi que le rôle d'anticorps modifiant l'activité de l'anhydrase carbonique. Le traitement par acétazolamide a été utilisé depuis les années quatre-vingt-dix afin de limiter la baisse d'acuité visuelle chez les patients atteints de rétinite pigmentaire, avec ou sans œdème maculaire associé. Dans une étude prospective portant sur douze patients atteints de rétinopathie pigmentaire compliquée d'œdème maculaire, les auteurs ont comparé sur des périodes successives de deux semaines l'efficacité de l'acétazolamide utilisée *per os* à des doses de 250 mg et 500 mg à celle d'un placebo [9]. Une amélioration de l'acuité visuelle était notée chez dix patients sur douze lorsqu'ils étaient traités par acétazolamide. Une meilleure efficacité était retrouvée avec une dose quotidienne de 500 mg. Chez 50 % des patients traités, l'œdème maculaire n'était plus détectable en angiographie. L'efficacité de ce traitement semble néanmoins de courte durée, une récidive survenant dans 50 % des cas après deux à trois mois de traitement [10]. Il semblerait également que ce traitement n'ait aucun effet sur l'amélioration de la fonction visuelle en absence d'œdème maculaire [11].

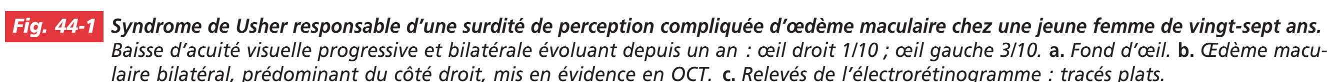
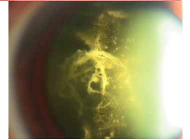


Fig. 44-1 ***Syndrome de Usher responsable d'une surdité de perception compliquée d'œdème maculaire chez une jeune femme de vingt-sept ans.*** *Baisse d'acuité visuelle progressive et bilatérale évoluant depuis un an : œil droit 1/10 ; œil gauche 3/10.* ***a.*** *Fond d'œil.* ***b.*** *Œdème maculaire bilatéral, prédominant du côté droit, mis en évidence en OCT.* ***c.*** *Relevés de l'électrorétinogramme : tracés plats.*

Plus récemment, certains auteurs ont évalué l'efficacité des instillations locales de dorzolamide au rythme de trois gouttes par jour [12, 13]. Après un mois de traitement, treize patients sur quinze dans la première étude et huit sur huit dans la seconde présentaient une diminution de l'œdème maculaire sur au moins un œil. Cependant, l'amélioration était transitoire, avec une récidive de l'œdème maculaire dans 25 % à 30 % des cas malgré la poursuite du traitement.

INJECTION INTRAVITRÉENNE DE CORTICOÏDES RETARD

Certaines études ont retrouvé un lien entre la présence d'anticorps circulants anti-rétine et l'apparition d'un œdème maculaire chez des patients atteints de rétinopathies pigmentaires [14]. Selon les auteurs, une rupture de la barrière hémato-rétinienne secondaire au processus dégénératif rétinien serait à l'origine du passage dans la circulation générale de protéines à fort potentiel antigénique,



qui induiraient une réaction de type auto-immune. En ce fondant sur cette hypothèse, l'utilisation des corticoïdes a été proposée. Afin de réduire les effets secondaires et d'augmenter l'efficacité localement, la voie d'administration intravitréenne a été retenue. Dans une étude prospective comparative entre deux groupes homogènes de vingt yeux chacun, les auteurs ont évalué l'efficacité d'une injection intravitréenne de triamcinolone (4 mg) sur l'œdème maculaire compliquant une rétinopathie pigmentaire [15]. Les résultats ne retrouvaient aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe non traité en termes d'acuité visuelle au cours des douze mois qui suivaient l'injection. En revanche, l'injection réduisait l'œdème maculaire de façon significative à un, trois et six mois après l'injection. Cet effet était transitoire, l'épaisseur rétinienne mesurée en OCT remontant aux valeurs initiales douze mois après l'injection. Les auteurs recommandaient alors de renouveler l'injection tous les six mois. La discordance entre l'absence d'amélioration fonctionnelle malgré l'amélioration anatomique est retrouvée dans d'autres publications [16, 17].

INJECTION INTRAVITRÉENNE D'ANTI-VEGF

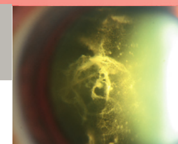
Dans une étude prospective récente portant sur treize yeux de sept patients atteints de rétinite pigmentaire compliquée d'œdème maculaire, les patients ont reçu une injection intravitréenne de bévacizumab (*Avastin*) [18]. Les résultats retrouvaient une amélioration significative, tant sur le plan anatomique que fonctionnel. L'épaisseur fovéolaire centrale mesurée en OCT diminuait de 370 µm [245 µm-603 µm] à 142 µm [124 µm-168 µm] après l'injection. On notait également une amélioration de l'acuité visuelle passant de 5/400-20/100 à 20/200-20/63. Ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études.

CONCLUSION

Il a été démontré que la baisse d'acuité visuelle au cours des rétinites pigmentaires pouvait être corrélée à l'épaisseur fovéolaire centrale. L'acuité visuelle était meilleure en cas d'épaisseur fovéolaire centrale normale et déclinait à la fois en cas d'amincissement rétinien (dû à la perte des photorécepteurs) et en cas d'épaississement (dû à la présence d'un œdème maculaire) [19]. La disparition de la « troisième ligne » en OCT était également un facteur de mauvais pronostic visuel. Sur ces données, il paraît important de limiter autant que possible la survenue d'un œdème maculaire, afin de préserver au mieux les photorécepteurs.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *Am J Ophthalmol* 1982, *93* : 733-738ss.
[2] Newsome DA. Retinal fluorescein leakage in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1986, *101* : 354-360.
[3] Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2004, *111* : 1899-1904.
[4] Chung H, Hwang JU, Kim JG *et al*. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2006, *26* : 922-927.
[5] Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T *et al*. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 185-191.
[6] Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR *et al*. Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, *49* : 4568-4572.
[7] Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 1065-1068.
[8] Walia S, Fishman GA, Hajali M. Prevalence of cystic macular lesions in patients with Usher II syndrome. *Eye* 2009, *23* : 1206-1209.
[9] Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG *et al*. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 1445-1452.
[10] Apushkin MA, Fishman GA, Grover S *et al*. Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2007, *27* : 1112-1118.
[11] Greenstein VC, Holopigian K, Siderides E *et al*. The effects of acetazolamide on visual function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 269-273.
[12] Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 850-858.
[13] Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 743-745.
[14] Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 565-573.
[15] Scorolli L, Morara M, Meduri A *et al*. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 759-764.
[16] Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 2005, *83* : 248-251.
[17] Saraiva VS, Sallum JM, Farah ME. Treatment of cystoid macular edema related to retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003, *34* : 398-400.
[18] Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 2009, *34* : 231-237.
[19] Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR *et al*. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 3349-3354.



Chapitre 45

Uvéites médicamenteuses

J. D. Vaudaux, Y. Guex-Crosier

Les uvéites médicamenteuses représentent un groupe hétérogène de manifestations inflammatoires intraoculaires (cellules, tyndall en chambre antérieure et/ou dans le vitré) secondaires à l'administration systémique, topique, péri-oculaire ou intraoculaire de médicaments. La relation de causalité entre la survenue d'une uvéite et l'exposition à un principe actif n'est pas toujours manifeste et, dans la majorité des cas, la pathogenèse de l'inflammation observée n'a pu être élucidée. De très nombreux principes actifs utilisés à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques ont été associés au développement d'une uvéite ; certains agents, comme la rifabutine, ont fait l'objet d'une littérature abondante, alors que d'autres molécules n'ont été associées au développement d'une uvéite que de manière anecdotique.

En 1981, Naranjo *et al.* ont déterminé sept critères permettant de juger de la probabilité d'un effet secondaire médicamenteux [1]. Parmi ces critères, on retient la réversibilité de l'effet secondaire à l'arrêt du traitement, la récidive lors de la réintroduction du traitement (*rechallenge*) et une intensification de l'effet secondaire lors de l'augmentation de la dose (dose-dépendance) [1]. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a également établi six catégories de probabilité d'effets indésirables médicamenteux (*World Health Organization causality assessment guide of suspected adverse reactions*) [2, 3]. Les trois principaux critères de classification de l'OMS sont :

– une relation temporelle plausible entre l'effet observé et l'administration du médicament ;

– une preuve positive de réexposition-arrêt d'exposition au médicament (*rechallenge*, *dechallenge*), signifiant que l'effet secondaire observé se manifeste à chaque fois que le médicament est réadministré et qu'il s'estompe lorsque l'administration du médicament incriminé est interrompue ;

– l'absence de tout autre médicament, principe actif chimique ou maladie concomitante qui pourrait expliquer l'effet observé.

Les différentes combinaisons possibles de ces trois critères permettent de définir le lien de cause à effet comme « certain », « probable », « possible », « peu probable », « conditionnel/non classé » ou « non évaluable/non classable ». Lorsqu'il est « certain », les trois critères de classification sont positifs. S'il est « probable », cela signifie que tout est positif mais qu'il n'y a pas de données quant à un *rechallenge* positif. Enfin, la catégorie « possible » implique que le délai temporel entre l'administration du médicament et l'effet secondaire observé est évocateur, mais que l'effet secondaire pourrait avoir une autre cause et qu'il n'y a pas de données concernant le *dechallenge*.

De manière plus générale, un effet secondaire médicamenteux reste un diagnostic d'exclusion, après que toute autre cause potentielle a été écartée.

Il existe un registre en ligne permettant de rechercher ou de signaler un potentiel effet secondaire médicamenteux sur l'œil[1]. Il faut être membre de l'*American Academy of Ophthalmology* pour pouvoir y accéder en ligne sans frais.

Pathogenèse

De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer l'inflammation intraoculaire observée après administration de certains principes actifs. Deux mécanismes principaux sont invoqués :

– des mécanismes directs, nécessitant la pénétration d'un médicament donné à l'intérieur de l'œil ;

– des mécanismes indirects, mettant en jeu une interaction entre un principe actif et le système immunitaire.

Mécanismes directs

Lorsqu'un agent actif pénètre à l'intérieur de l'œil, généralement après administration topique ou intraoculaire (intracamérulaire ou intravitréeenne), une toxicité directe du médicament ou de ses métabolites sur un ou plusieurs tissus oculaires peut générer une réaction inflammatoire.

Mécanismes indirects

Un principe actif peut stimuler la formation de complexes immuns en déclenchant la production d'anticorps spécifiques dirigés contre le médicament ou d'anticorps dirigés contre un complexe protéine-médicament ; il peut également servir d'adjuvant à une réaction immunitaire non spécifique. Des mécanismes immuns secondaires peuvent résulter, par exemple, de la libération massive d'antigènes microbiens suite à l'administration d'un médicament antimicrobien — à l'instar de ce qui est bien connu dans la syphilis après administration de pénicilline (réaction de Jarisch-Herxheimer). Enfin, certains auteurs ont postulé que la mélanine, présente en quantité importante dans divers tissus oculaires, pourrait jouer un rôle prépondérant dans la genèse d'une inflammation intraoculaire.

1. http://www.eyedrugregistry.com/

Médicaments administrés par voie systémique

RIFABUTINE

La rifabutine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine administré par voie orale pour la prophylaxie et le traitement des infections à *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) chez l'individu infecté par le VIH, plus rarement chez le sujet immunocompétent. La rifabutine est également utilisée parfois dans le traitement de la tuberculose, ainsi que par certains cliniciens pour le traitement de la maladie de Crohn en raison de l'implication partielle présumée de *Mycobacterium paratuberculosis* dans la pathogenèse de cette maladie.

La pathogenèse de l'uvéite observée dans le cadre de la prise de rifabutine n'est pas connue. Il est possible que la rifabutine, libre ou liée à des protéines plasmatiques ou tissulaires, induise la production d'anticorps spécifiques, comme cela est bien connu avec la rifampicine. La présence de ces complexes immuns est susceptible de déclencher une réaction inflammatoire. Des complexes immuns circulants ont été retrouvés chez des patients traités par rifabutine [4], mais sans preuve concluante qu'ils étaient directement impliqués dans la genèse de l'inflammation intraoculaire. Il est peu probable que les lymphocytes T jouent un rôle déterminant dans la mesure où la majorité des cas d'uvéite induite par la rifabutine sont observés chez le sujet atteint de sida [5]. Le rôle de micro-organismes comme MAC n'est pas non plus très clair. En effet, MAC est rarement une cause d'inflammation intraoculaire chez le sujet infecté par le VIH, et cette inflammation est généralement très sévère, se présentant de manière tout à fait aspécifique et non sélective sous forme d'une endophtalmie [6] ou d'une panophtalmie [7]. De plus, des cas d'uvéite antérieure ont été décrits chez des sujets atteints de sida traités par rifabutine à titre prophylactique, sans évidence de bactériémie ou d'infection active à MAC [8]. La libération massive d'antigènes de MAC sous l'effet de la rifabutine, par analogie au phénomène de Jarish-Herxheimer, pourrait expliquer la survenue d'une réaction inflammatoire. Cependant, cette dernière survient souvent plusieurs semaines après le début du traitement par rifabutine, contrairement au phénomène de Jarish-Herxheimer qui se manifeste rapidement après la prise de pénicilline ; en outre, même si la rifabutine a également été associée à un syndrome d'arthrite/arthralgies [4] et à un pseudo-ictère [9], la relative spécificité oculaire de la réaction inflammatoire observée chez les patients traités par rifabutine rend l'hypothèse d'une réaction de type Jarish-Herxheimer moins probable.

La rifabutine est très souvent utilisée en association à d'autres agents antimicrobiens, parmi lesquels la clarithromycine, l'éthambutol et le fluconazole. La plupart des cliniciens s'accordent à penser qu'un traitement concomitant de dérivés azolés et de macrolides peut entraîner une élévation des taux sériques de rifabutine par interaction avec le cytochrome P450 hépatique, renforçant ainsi le potentiel inflammatoire de la rifabutine et le risque de développement d'une uvéite [5, 10].

L'intensité de l'inflammation intraoculaire semble liée à la dose quotidienne de rifabutine. Toutefois, une uvéite peut déjà être observée à une dose de 300 mg par jour, que ce soit pour la prophylaxie ou le traitement d'une infection à MAC [5, 8, 10-16] ou dans le cadre thérapeutique d'une maladie de Crohn [17, 18].

La symptomatologie de l'uvéite induite par la rifabutine consiste principalement en une photophobie, une rougeur oculaire, une douleur (inconstante) et une baisse d'acuité visuelle plus ou moins marquée. Les manifestations cliniques sont dominées par une réaction inflammatoire d'intensité variable en chambre antérieure, unilatérale ou bilatérale, avec parfois de la fibrine, survenant entre deux semaines et plusieurs mois après le début du traitement. Un hypopyon peut être observé [5, 11-20]. Une inflammation du vitré de sévérité variable peut y être associée, avec parfois formation d'opacités vitréennes en « œufs de fourmis » (*snowballs*) [19] ou d'opacités blanc-jaunâtre denses occupant principalement le vitré inférieur [13]. Une infiltration cellulaire du vitré antérieur évocatrice de pars planite a également été décrite [14]. Des opacités rétiniennes périvasculaires blanc-jaunâtre ont été décrites chez un patient [13]. Dans de rares cas, l'examen clinique et angiographique du fond d'œil peut révéler une vasculite rétinienne [20, 21], un engainement périvasculaire [20] ou une papillite [20]. Un cas isolé d'œdème maculaire cystoïde, confirmé par angiographie fluorescéinique et tomographie en cohérence optique (OCT), a été rapporté [19]. Lorsque l'inflammation intraoculaire devient très marquée, elle peut mimer une panuvéite [8, 10, 13, 20], une endophtalmie [5, 11] ou une panophtalmie [4]. Outre une uvéite, la rifabutine peut entraîner la formation de dépôts cornéens endothéliaux.

L'uvéite induite par la rifabutine a été essentiellement observée chez des individus infectés par le VIH ou atteints de sida. Toutefois, des cas ont également été rapportés chez des sujets immunocompétents [15, 16, 19, 20, 22] ou immunosupprimés non infectés par le VIH [16], ainsi que chez des enfants [5, 23-25].

La première mesure thérapeutique est l'interruption du traitement de rifabutine, pour autant qu'elle soit possible. Le traitement classique d'une uvéite antérieure associant corticostéroïdes topiques et cycloplégiques est appliqué en fonction de la sévérité clinique de l'atteinte inflammatoire. L'utilisation de corticostéroïdes-dépôts en injection sous-ténonienne postérieure a également été décrite chez des sujets présentant une atteinte inflammatoire du segment postérieur [16, 19].

BIPHOSPHONATES

Les biphosphonates regroupent un ensemble de molécules analogues aux pyrophosphates, contenant ou non de l'azote (nitrobiphosphonate ou biphosphonate non nitré). Ils inhibent la résorption osseuse par les ostéoclastes par divers mécanismes. Les nitrobiphosphonates (alendronate, pamidronate, risédronate, zolendronate) empêchent la phénylation de certaines protéines, inhibant ainsi la fonction des ostéoclastes ; les biphosphonates non nitrés (clodronate, étidronate) provoquent l'apoptose des ostéoclastes et des macrophages. Les biphosphonates sont utilisés dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite, dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, des métastases ostéolytiques de tumeurs malignes (sein et autres tumeurs solides, hémopathies malignes dont le myélome multiple) et de la maladie de Paget de l'os. Ils peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire. Les biphosphonates représentent à ce jour la classe de médicaments la plus étroitement associée au développement d'une inflammation oculaire d'origine médicamenteuse.

La pathogenèse des effets secondaires ophtalmiques des biphosphonates n'est pas connue, même si de nombreuses manifestations inflammatoires oculaires ont été décrites (tableau 45-I). Sur le plan systémique, les nitrobiphosphonates ont été associés à des états fébriles transitoires et à un syndrome grippal, avec parfois fatigue, arthralgies, myalgies, céphalées ou nausées. Ces manifestations peuvent refléter l'activation de lymphocytes T par les nitrobiphosphonates, ce qui provoque la libération de cytokines comme le TNFα, l'IL-6 et IL-1, stimulant elles-mêmes la prolifération lymphocytaire. Du point de vue ophtalmologique, la plupart des manifestations inflammatoires ont été rapportées en association à des

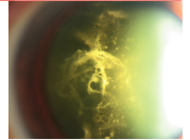


Tableau 45-I – Biphosphonates : voies d'administration, effets secondaires oculaires et probabilité du lien de cause à effet.

Nom	Nitré	Voie d'administration			Effets secondaires oculaires décrits	Lien de cause à effet*
		PO	IV	IM		
Alendronate	Oui	×	–		Uvéite antérieure non granulomateuse [149-151], occasionnellement avec hypopyon [152] Sclérite antérieure nodulaire [149, 153] Sclérite postérieure [149] Névrite optique rétrobulbaire [154] Myosite orbitaire/syndrome d'inflammation idiopathique de l'orbite [149]	Certain Certain Certain Possible ?
Clodronate	Non	×	×	×	Uvéite antérieure non granulomateuse [27]	?
Etidronate	Non	×	–		Conjonctivite non spécifique [3, 30]	Certain
Ibandronate	Oui	×	×		Pas rapporté	N/A
Pamidronate	Oui	–	×		Conjonctivite non spécifique transitoire [28, 155, 156] Épisclérite [28, 155, 157, 158] Sclérite antérieure [28, 155] Sclérite postérieure [28, 155, 156] Uvéite antérieure [28, 154, 156-161] Papillite [154] Névrite optique rétrobulbaire [162] Myosite orbitaire/syndrome d'inflammation idiopathique de l'orbite [163, 164]	Certain Certain Certain Certain Certain ? Possible ?
Risédronate	Oui	×	–		Uvéite antérieure [159] Épisclérite [165] Sclérite [3, 30]	Certain Certain Certain
Tiludronate	Non	×			Pas rapporté	N/A
Zolédronate	Oui	–	×		Conjonctivite [166] Sclérite antérieure [167, 168] Sclérite postérieure [169] Uvéite antérieure [166-169, 170, 171] Épithéliite pigmentaire rétinienne aiguë [172] Myosite orbitaire/syndrome d'inflammation idiopathique de l'orbite [173, 174]	Certain Certain Certain Certain ? ?

* Selon classification de l'OMS [2].
PO, per os ; IV, intraveineux ; IM, intramusculaire ; N/A, non applicable.

nitrobiphosphonates, principalement l'alendronate, le pamidronate et le zolédronate. À l'inverse, les biphosphonates non nitrés, comme le clodronate, n'entraînent pas d'élévation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα ou l'IL-6 [26] ; du point de vue ophtalmologique, seul un cas d'uvéite antérieure non granulomateuse associée à un biphosphonate non nitré a été rapporté [27].

Macarol et Fraunfelder ont postulé un mécanisme allergique ou immunologique caractérisé par la formation de complexes immuns pour expliquer les manifestations inflammatoires oculaires et systémiques observées après administration de pamidronate [28]. Moorthy *et al.* ont émis l'hypothèse que les biphosphonates pourraient jouer un rôle d'adjuvants au système immunitaire, entraînant une prolifération de lymphocytes et potentialisant une maladie à complexes immuns, sans que la spécificité oculaire et plus particulièrement uvéale ne puisse être expliquée [29].

Les symptômes rapportés par les patients varient en fonction du type anatomique et du degré d'atteinte inflammatoire oculaire. Fraunfelder et Fraunfelder ont résumé les symptômes rapportés pour chaque biphosphonate [3, 30], ainsi que le degré de probabilité — « certain », « probable », « possible » : cf. *supra* — d'être associé à l'administration de biphosphonates [3], en se fondant sur la classification établie par l'OMS [2]. Les symptômes associés de manière certaine à l'administration de biphosphonates incluent : vision trouble, irritation oculaire, douleur, épiphora et photophobie [3]. L'œdème palpébral, péri-oculaire ou orbitaire représente une association probable [3]. Les symptômes en relation possible avec les biphosphonates sont : la diplopie, les hallucinations visuelles et la xanthopsie [3].

Les manifestations cliniques rapportées en association avec les biphosphonates sont résumées dans le tableau 45-I. Il faut relever que les biphosphonates représentent la première classe de médicaments associée de manière certaine à la survenue d'une sclérite [3].

Le traitement repose tout d'abord sur l'identification de l'agent causal, ce qui permet l'interruption du traitement de biphosphonates, seule mesure thérapeutique définitivement efficace. L'uvéite antérieure est traitée selon l'association classique de corticostéroïdes topiques et d'agents mydriatiques, renforcée le cas échéant d'un corticostéroïde péri-oculaire ou d'une brève corticothérapie orale.

SULFAMIDÉS ET ANTIFOLIQUES

Les sulfamidés sont des antibiotiques utilisés dans le traitement de très nombreuses infections bactériennes, notamment des infections urinaires, ainsi que dans la prophylaxie de certaines infections parasitaires comme la toxoplasmose chez l'individu infecté par le VIH. Les antifoliques, dont le triméthoprime et la pyriméthamine, sont le plus souvent utilisés en association avec les sulfamidés dans des combinaisons fixes disponibles sur le marché. Du fait de la prescription extrêmement fréquente de sulfamidés, il apparaît que la survenue d'une uvéite associée à cette classe d'agents est rare.

Le sulfamidé le plus souvent rapporté en association avec le développement d'une uvéite est le sulfaméthoxazole, généralement combiné avec le triméthoprime. La majorité des cas rapportés consiste en une uvéite antérieure bilatérale modérée [31-33], symétrique ou asymétrique. Un cas rapporté présentait aussi des infiltrats cornéens limbiques sur 360° [33]. L'uvéite peut se manifester isolément ou en association avec d'autres manifestations systémiques évoquant une réaction d'hypersensibilité [31, 32] ou un syndrome de Stevens-Johnson [31]. Le *rechallenge* s'est révélé positif dans plusieurs

cas [31]. L'interruption définitive du traitement par sulfamidés est la seule mesure thérapeutique garantissant la résolution définitive de l'uvéite.

Le triméthoprime a également été associé à la survenue d'une uvéite antérieure [34-36]. Un cas d'arthrite, uvéite antérieure bilatérale et syndrome de Stevens-Johnson a été décrit en association avec l'administration de triméthoprime seul, avec *rechallenge* positif [34].

CIDOFOVIR

Le cidofovir est un analogue de nucléotide fréquemment utilisé dans les années quatre-vingt-dix dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez le sujet infecté par le VIH. Ses avantages principaux résident dans son mécanisme d'action indépendant des enzymes du CMV ainsi que dans ses propriétés pharmacocinétiques, caractérisées principalement par une demi-vie intracellulaire prolongée, permettant ainsi un schéma d'administration intermittent et évitant la mise en place de voies veineuses centrales à demeure. Le cidofovir a été administré par voie intraveineuse et par voie intravitréenne chez des sujets atteints de rétinite à CMV.

Le cidofovir intraveineux a été associé au développement d'une uvéite antérieure, qui peut être très marquée, parfois fibrineuse, survenant chez 25 % à 45 % des patients traités [37, 38]. Le cidofovir a également été associé à un risque accru d'uvéite de reconstitution immune chez les sujets atteints de rétinite à CMV dans le cadre d'un sida traité par thérapie antirétrovirale hautement active (HAART ; cf. chapitre 25, « Manifestations ophtalmiques inflammatoires et infectieuses de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ») [39].

L'administration intravitréenne de cidofovir peut également favoriser le développement d'une uvéite [40-43], qui semble être dose-dépendante, avec un index thérapeutique très étroit.

Dans la pratique clinique courante actuelle, le cidofovir n'est plus utilisé dans le traitement de la rétinite à CMV, particulièrement en raison des effets secondaires potentiels oculaires (uvéite antérieure parfois sévère, hypotonie) et systémiques (toxicité rénale). L'hypotonie sévère et irréversible représente certainement l'effet secondaire le plus redouté lors de l'utilisation de cidofovir.

DIÉTHYLCARBAMAZINE

La diéthylcarbamazine est un agent antiparasitaire utilisé essentiellement dans le traitement des filarioses, telles que l'onchocercose et l'infection par *Loa loa*. La survenue d'une uvéite antérieure a été décrite après administration orale ou topique [44]. Le mécanisme incriminé dans la pathogenèse de l'uvéite pourrait être celui d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer secondaire à la libération massive de protéines parasitaires suite à l'action filaricide de la diéthylcarbamazine.

CONTRACEPTIFS ORAUX

En dépit d'un lien de cause à effet relativement faible, certains contraceptifs oraux ont été associés de manière anecdotique au développement d'une uvéite. Un cas d'uvéite antérieure bilatérale a été décrit [45]. Walsh *et al.* ont décrit trois cas de manifestations inflammatoires intraoculaires mises en relation avec la prise de noréthynodrel et de mestranol [46]. Parmi les trois patientes décrites, l'une a présenté une uvéite bilatérale avec périvasculite rétinienne artérielle et veineuse ; l'atteinte inflammatoire vasculaire s'est résolue après interruption du traitement mais une uvéite est réapparue après reprise du même contraceptif oral [46], suggérant en conséquence un *rechallenge* positif. Dans un autre cas, une névrite optique rétrobulbaire et une papillite sont décrites chez une patiente de quarante-quatre ans sous contraceptif oral depuis dix ans [47], mais sans évidence convaincante de lien de cause à effet.

QUINIDINE

La quinidine est un isomère de la quinine utilisé comme anti-arythmique de la classe Ia avec un effet principalement dirigé sur les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle est utilisée dans le traitement de certaines arythmies auriculaires, comme la fibrillation et le flutter auriculaires, ainsi que dans le traitement de certaines arythmies ventriculaires chroniques. Des cas d'uvéite antérieure bilatérale ont été rapportés [48-50], accompagnés de précipités endothéliaux cornéens fins ainsi que de nodules de Koeppe.

STREPTOKINASE

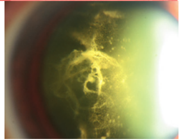
La streptokinase est une protéine dérivée de streptocoques β-hémolytiques utilisée comme agent thrombolytique en cas d'infarctus aigu du myocarde ou d'autres manifestations thromboemboliques. Sur le plan systémique, la streptokinase interagit avec le système immunitaire, induisant notamment la formation d'anticorps anti-streptokinase et étant occasionnellement associée à la survenue d'une maladie sérique. La maladie sérique est une réaction d'hypersensibilité de type III se manifestant généralement une à deux semaines après exposition à un antigène systémique et caractérisée par la formation de complexes immuns circulants. Cliniquement, elle se présente sous forme d'exanthèmes cutanés mais peut aller jusqu'au développement de manifestations inflammatoires sévères, comprenant notamment une glomérulonéphrite, une vasculite systémique ou une péricardite, accompagnées d'un état fébrile et d'arthralgies. La fréquence de maladie sérique après traitement par la streptokinase a été évaluée à 6 % [51], ce chiffre étant par ailleurs probablement sous-évalué compte tenu de la nature peu ou non symptomatique de certaines manifestations de la maladie sérique.

La pathogenèse de l'uvéite induite par la streptokinase s'apparente probablement à celle de la maladie sérique, avec formation de complexes immuns circulants ; il semble peu probable que la streptokinase ait un effet toxique direct sur l'œil [52].

La streptokinase est associée au développement d'une uvéite antérieure unilatérale [53] ou bilatérale [54-58], parfois avec hypopyon [54, 55, 57, 58], survenant entre douze heures et sept jours suivant la perfusion de streptokinase. Dans tous les cas décrits, une résolution de l'uvéite a pu être observée, nécessitant toutefois un traitement topique associant corticostéroïdes et cycloplégiques.

AUTRES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE SYSTÉMIQUE

Certains médicaments ont été associés au développement d'une uvéite dans des cas isolés, comme par exemple l'ibuprofène (un anti-inflammatoire non stéroïdien) [59], les interleukines IL-3 et IL-6 [60], et la terbinafine, agent antifongique associé au développement d'une uvéite antérieure synéchiante chez un patient atteint de sida [61], avec *rechallenge* positif et résolution de l'uvéite après interruption du traitement. Le propranolol, un bêtabloquant, a été incriminé comme cause de pseudotumeur inflammatoire intraoculaire, qui s'est résolue après arrêt du traitement [62].



Médicaments administrés par voie topique

L'administration topique d'agents actifs garantit en principe une meilleure pénétration intraoculaire au niveau du segment antérieur, particulièrement dans des yeux présentant une atteinte inflammatoire. Le segment antérieur, particulièrement la chambre antérieure, ainsi que la loge vitréenne peuvent faire office de réservoir médicamenteux, potentialisant ainsi l'effet toxique de certains principes actifs [29]. La pathogenèse de l'uvéite observée en association à l'administration topique de certains agents médicamenteux pourrait être liée à une rupture de la barrière hémato-oculaire, en particulier de la barrière hémato-aqueuse [29].

BÊTABLOQUANTS

En dépit d'un lien de cause à effet probable entre la survenue d'une uvéite et l'exposition au métipranolol topique (cf. *infra*), l'uvéite reste un effet secondaire extrêmement rare de l'administration de bêtabloquants topiques. En effet, aucun cas d'uvéite secondaire à l'administration de bêtabloquants topiques n'a été rapporté dans deux séries, l'une rétrospective portant sur cinq mille huit cent trente et un patients [63], et l'autre prospective par le biais de questionnaires adressés à des ophtalmologistes sur tout le territoire néerlandais [64].

MÉTIPRANOLOL

Le métipranolol est un bêtabloquant non sélectif qui était utilisé dans le traitement du glaucome. Il a été introduit sur le marché en 1986 au Royaume-Uni. La pathogenèse de l'uvéite observée en association avec l'administration de métipranolol n'est pas connue. L'hypothèse d'un rôle favorisant de différences de préparation et de conditionnement du produit entre le Royaume-Uni, l'Europe continentale et les États-Unis a été émise, sans évidence concluante [65].

En 1991, Akingbehin et Villada décrivent les premiers cas d'uvéite antérieure granulomateuse potentiellement associés à l'administration de métipranolol [66]. La nature granulomateuse de l'inflammation était confirmée par la présence de précipités endothéliaux en « graisse de mouton » dans environ 50 % des cas, mais aucun cas n'a présenté de nodules iriens granulomateux de type Koeppe ou Busacca [66]. L'uvéite observée s'est résolue en une à six semaines après corticothérapie et cycloplégiques topiques et arrêt du traitement de métipranolol [66]. Un *rechallenge* positif a été observé chez sept des vingt-six patients décrits initialement, avec développement d'une uvéite antérieure granulomateuse dans les deux semaines qui ont suivi la réintroduction d'un traitement topique de métipranolol 0,3 % [67]. Il a été estimé que l'incidence d'uvéite antérieure induite par le métipranolol au Royaume-Uni était de 0,38 % pour la concentration à 0,6 % et de 0,11 % pour la formulation à 0,3 % [66]. L'incidence d'uvéite plus élevée et le nombre absolu de cas d'uvéite plus important [65] constatés avec une plus grande concentration de l'agent actif, la résolution de l'uvéite après interruption du traitement ainsi qu'un *rechallenge* positif constituent trois éléments de probabilité pour établir le lien de cause à effet entre le métipranolol topique et la survenue d'une uvéite antérieure. À la suite de ces observations, faisant suite à d'autres descriptions de cas similaires [68], le métipranolol topique a été retiré du marché en 1991. Aux États-Unis, Melles et Wong rapportent en 1994 une incidence d'uvéite antérieure granulomateuse de 0,49 % avec le métipranolol 0,3 % [69]. Ils décrivent en outre deux cas d'uvéite antérieure granulomateuse se résolvant en deux semaines après corticothérapie topique et interruption du traitement de métipranolol [69] ; un *rechallenge* positif a également été rapporté dans leur série [69]. D'autres cas d'uvéite antérieure induite par le métipranolol ont été décrits [70-74], y compris un cas d'uvéite antérieure non granulomateuse bilatérale avec *rechallenge* positif [75].

AUTRES BÊTABLOQUANTS

Des cas d'uvéite antérieure ont été rapportés en association avec l'administration topique de timolol [76, 77] ou de bétaxolol [78]. La notice d'information aux patients du lévobunolol topique en monodoses (*Vistagan Liquifilm 0,5 % Unit Dose*, Allergan, Irvine, CA, États-Unis) mentionne sous la rubrique « Effets secondaires » la survenue rare d'inflammations de l'iris.

CORTICOSTÉROÏDES

Paradoxalement, l'utilisation de corticostéroïdes topiques, très largement prescrits pour le traitement des uvéites, peut être associée au développement d'une uvéite. Les premiers cas rapportés l'ont été par Krupin *et al.* en 1970 chez deux patients ayant développé une uvéite antérieure après administration de phosphate de dexaméthasone 0,1 % [79]. Ces deux patients ont présenté une uvéite antérieure quelques jours après interruption du traitement topique et n'avaient aucun antécédent d'uvéite ; les investigations pratiquées n'ont retrouvé aucune étiologie. Martins *et al.* publient la même observation après interruption d'une corticothérapie topique chez des patients traités par phosphate de dexaméthasone 0,1 %, pommade de dexaméthasone 0,5 % ou acétate de triamcinolone 0,5 % [80]. Dans leur série, un *rechallenge* positif a été obtenu avec de l'acétate de prednisolone 1 % chez un patient, alors qu'un *rechallenge* avec les excipients des collyres incriminés ne produisit aucune récidive d'uvéite chez un second patient [80]. D'autres cas ont été décrits ultérieurement [81, 82].

Malgré son incidence extrêmement faible, l'uvéite associée aux corticostéroïdes topiques semble substantiellement plus fréquente chez les Noirs [80, 81]. Sa pathogenèse n'est pas totalement élucidée, mais il apparaît clairement que l'interruption de la corticothérapie topique, plus que son administration elle-même, est associée au développement d'une uvéite. Cette observation laisse supposer qu'avant l'introduction de la corticothérapie, les yeux atteints présentaient peut-être une infection infraclinique [79], potentialisée ensuite par l'administration de corticostéroïdes topiques et se maintenant après interruption de ces derniers, ou une inflammation asymptomatique qui aurait alors été contrôlée temporairement par les corticostéroïdes, s'exacerbant ensuite après arrêt du traitement selon un phénomène de sevrage. Cette uvéite médicamenteuse particulière ayant été observée en majorité chez des sujets noirs, un rôle pathogénique de la mélanine a également été postulé [29].

ANALOGUES DES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines sont des médiateurs bien connus de l'inflammation, y compris de l'inflammation oculaire, induisant au long cours une rupture de la barrière hémato-aqueuse. Les analogues de prostaglandines représentent une classe d'agents topiques très largement utilisé dans le traitement du glaucome primaire à angle ouvert ainsi que dans d'autres formes de glaucome. Les effets secondaires classiquement associés à cette classe d'agents sont l'hyperémie conjonctivale et des altérations pigmentaires cutanées et des phanères (hyperpigmentation péri-oculaire, allongement des cils, hyperpigmentation des cils). L'iris peut également subir des modifications pigmentaires (changement de couleur) ou structurelles (kystes iriens). Les analogues de prostaglandines actuellement

disponibles sur le marché regroupent le latanoprost, le travoprost, le bimatoprost et, plus récemment, le tafluprost. L'unoprostone, autre analogue de prostaglandines, a été retiré du marché.

Le latanoprost a très clairement été associé au développement d'une uvéite antérieure [83-86], remplissant cinq des sept critères de Naranjo *et al* [1]. La pathogenèse de cette uvéite n'est pas connue, mais Alm *et al.* ont émis l'hypothèse d'une hypersensibilité des récepteurs aux prostaglandines chez certains individus, entraînant secondairement une libération plus importante d'acide arachidonique et une production accrue d'éicosanoïdes [87]. Le taux d'uvéite antérieure induite par l'usage de latanoprost, estimé d'après deux études rétrospectives [83, 86], varie de 1 % à 6,4 %. L'uvéite antérieure peut être très légère, ne se manifestant que par de rares cellules en chambre antérieure [83, 86], ou plus importante, avec une réaction inflammatoire cellulaire plus marquée en chambre antérieure associée à la présence de précipités cornéens endothéliaux [85]. L'uvéite peut se développer dans des yeux sains sans antécédents d'uvéite [83, 86] ou survenir dans des yeux ayant présenté par le passé une uvéite ou un traumatisme, chirurgical ou non [85]. Il semble que l'incidence d'uvéite soit plus élevée chez les individus présentant des antécédents d'uvéite ; en effet, une étude rétrospective rapporte que 23 % des sujets traités par latanoprost qui avaient des antécédents d'uvéite dans l'œil traité mais un œil calme au moment du commencement du traitement, ont développé une uvéite [86]. En revanche, l'initiation d'un traitement de latanoprost dans des yeux présentant une uvéite active ne semble pas substantiellement aggraver la réaction inflammatoire observée en chambre antérieure [86]. Les résultats de cette étude doivent être toutefois interprétés avec prudence, étant donné la nature rétrospective de l'analyse ainsi que le petit nombre de patients étudiés [86]. Une résolution de l'uvéite est observée après interruption du traitement topique de latanoprost, avec ou sans corticothérapie topique adjuvante [83, 85]. Un *rechallenge* positif a pu être documenté dans plusieurs cas [83, 85].

Les autres analogues de prostaglandines n'ont été associés au développement d'une uvéite antérieure que de façon anecdotique, que ce soit le travoprost [88-91], associé parfois à un œdème cornéen [88, 89, 91] et à la formation de synéchies postérieures [90], ou le bimatoprost, qui peut être associé au développement d'une uvéite antérieure non granulomateuse [92] ou granulomateuse [93]. De plus, le bimatoprost ne semble pas avoir d'effet délétère sur l'évolution d'une uvéite sous traitement immunosuppresseur ; en effet, dans une série rétrospective de patients souffrant de diverses formes d'uvéites, contrôlés sous traitement immunomodulateur et traités par bimatoprost pour glaucome uvéitique, le bimatoprost n'a pas été associé à un risque significativement accru de développer des récidives inflammatoires [94]. Le tafluprost, disponible actuellement dans certains pays sous une forme ne contenant pas d'agent conservateur, n'a fait l'objet à ce jour d'aucune publication quant à la survenue d'une uvéite. Dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, comparant deux formulations de tafluprost, l'une avec et l'autre sans agent conservateur, sur un total de quarante-trois patients, la présence de cellules en chambre antérieure n'a été observée que chez un seul patient avec la formulation sans agent conservateur [95].

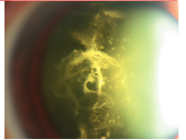
Certains auteurs ont rapporté la possibilité d'une réactivation de kératite herpétique durant un traitement par analogues de prostaglandines [96, 97]. Dans une série, un patient a présenté une récidive de kératite épithéliale herpétique sous traitement de latanoprost [96] ; la kératite s'est résolue après arrêt du traitement de latanoprost, mais a récidivé dès la réintroduction de ce dernier (*rechallenge* positif) [96]. Dans un autre cas, une patiente connue pour kératite épithéliale herpétique a développé une récidive sous forme d'une kérato-uvéite herpétique alors qu'elle bénéficiait d'un traitement de bimatoprost [97]. Les auteurs n'ont toutefois pas pu conclure à un lien de cause à effet direct entre le bimatoprost et la récidive de kératite herpétique, et ne font pas mention de *rechallenge* [97].

Les analogues de prostaglandines ont également été mis en cause dans le développement d'un œdème maculaire cystoïde, avec un lien de cause à effet qui reste toutefois controversé. Dans les études de phase I et II concernant le latanoprost, aucun cas d'œdème maculaire cystoïde n'a été signalé. Ultérieurement, de nombreux cas cliniques et/ou angiographiques ont été rapportés chez des patients traités par latanoprost [83, 98-105], unoprostone [104], travoprost [104] et bimatoprost [104]. Il ressort toutefois de toutes les études et séries publiées à ce sujet qu'un œdème maculaire cystoïde dans les yeux traités par analogues de prostaglandines survient essentiellement lorsqu'il existe des antécédents de chirurgie intraoculaire ou d'uvéite. En effet, la plupart des cas se sont développés dans des yeux pseudophaques après chirurgie de la cataracte compliquée d'une rupture de capsule postérieure avec issue de vitré [83, 99-103, 105], dans des yeux aphaques [101, 103] ou après d'autres types d'interventions chirurgicales intraoculaires [104]. Dans de plus rares situations, un œdème maculaire cystoïde a été observé dans des yeux qui avaient présenté par le passé des uvéites antérieures. Il est intéressant de relever qu'une étude prospective portant sur des yeux atteints de glaucome et traités par latanoprost, mais sans aucun antécédent de chirurgie intraoculaire ou d'uvéite, n'a pas démontré de modification de l'épaisseur rétinienne moyenne au niveau de la fovéa mesurée par OCT à un mois, trois mois et six mois de traitement, ce qui suggère que des yeux sans atteinte connue de la barrière hémato-oculaire ne développent pas d'œdème maculaire cystoïde sous latanoprost [106]. La majorité des cas d'œdème maculaire cystoïde décrits chez des individus traités par analogues de prostaglandines topiques semble donc survenir en présence de facteurs prédisposants, associés de manière *indépendante* au développement d'un œdème maculaire cystoïde, tels qu'une pseudophaquie compliquée, une aphaquie, des antécédents d'uvéites ou d'autres interventions chirurgicales intraoculaires [107, 108]. Dans tous les cas, il apparaît que l'œdème maculaire cystoïde est réversible à l'arrêt du traitement ou qu'il peut être contrôlé par l'adjonction d'un anti-inflammatoire non stéroïdien topique au régime thérapeutique.

En dépit d'un lien de cause à effet qui n'a à ce jour pas été formellement démontré, l'indication à un traitement topique d'analogues de prostaglandines devrait être pondérée par des antécédents de chirurgie intraoculaire, particulièrement une extraction de cataracte avec perte d'intégrité de la capsule postérieure et issue de vitré, ou des antécédents d'uvéite, imposant au clinicien une surveillance étroite de tout patient présentant de tels facteurs de risque et chez qui un traitement par analogue de prostaglandines est initié.

BRIMONIDINE

La brimonidine est un agoniste α_2-adrénergique qui peut être associé au développement d'une uvéite antérieure granulomateuse [109-112], avec précipités endothéliaux en « graisse de mouton » [109-113], nodules iriens [111, 113] et, occasionnellement, formation de synéchies postérieures [110-113]. Dans tous les cas décrits, l'uvéite antérieure se manifeste plusieurs mois après le début du traitement par brimonidine (six à vingt-quatre mois [109-113]), chez des patients sans antécédents connus d'uvéite et dont le bilan d'investigation étiologique s'est révélé négatif. Un *rechallenge* positif a été documenté dans certains cas [109-111, 113]. Le traitement consiste en premier lieu en un arrêt du traitement de brimonidine associé à une corticothérapie topique à doses rapidement dégressives.



AUTRES AGENTS ADMINISTRÉS PAR VOIE TOPIQUE

Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase étaient autrefois utilisés dans le traitement de certaines formes de glaucome et de l'ésotropie accommodative. Parmi eux, le diisopropyl fluorophosphate (DFP) et l'échothiophate, ou phospholine, ont été associés au développement occasionnel, après usage prolongé, d'une uvéite antérieure modérée pouvant mener à la formation de synéchies postérieures [114]. La pathogenèse pourrait s'expliquer en partie par la congestion vasculaire secondaire à ces agents, entraînant à plus long terme une rupture de la barrière hémato-aqueuse ; les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase peuvent également aggraver une uvéite discrète préexistante.

Médicaments administrés par voie intraoculaire

Différents agents thérapeutiques sont injectés directement en chambre antérieure (voie intracamérulaire) ou dans le corps vitré (voie intravitréenne), permettant ainsi l'obtention d'une concentration intraoculaire plus importante du principe actif. Toute injection intraoculaire peut théoriquement se compliquer d'une endophtalmie infectieuse, sujet qui n'est pas abordé dans cette section. Seules les complications inflammatoires pures des agents utilisés par voie intravitréenne sont exposées ici.

CIDOFOVIR

Cf. *supra*, « Médicaments administrés par voie systémique ».

TRIAMCINOLONE

La triamcinolone est un corticostéroïde puissant administrable par voie intravitréenne dans différentes indications, parmi lesquelles toute forme de néovascularisation choroïdienne, la rétinopathie diabétique proliférative, l'œdème maculaire secondaire au diabète ou à une pathologie veino-occlusive rétinienne, et l'œdème maculaire uvéitique [115]. Elle est généralement utilisée sous forme d'acétonide de triamcinolone et injectée à une dose de 4 mg dans 0,1 ml dans le corps vitré, sous forme d'une suspension contenant plusieurs excipients dont du benzyl alcool, de la carboxyméthylcellulose et du polysorbate. Hormis le risque infectieux inhérent à toute intervention intraoculaire, des réactions inflammatoires intraoculaires parfois marquées peuvent survenir, regroupées sous le terme générique d'« endophtalmie stérile », d'« endophtalmie non infectieuse présumée » ou de « pseudoendophtalmie » [116-123]. La pathogenèse de telles réactions inflammatoires pourrait reposer sur un effet toxique direct du benzyl alcool, amenant certains cliniciens à proposer une méthode de préparation de la triamcinolone par filtration du solvant [124].

La présentation clinique est celle d'une réaction inflammatoire dans le vitré, pouvant rendre la visualisation du fond d'œil très difficile, accompagnée parfois d'une inflammation marquée en chambre antérieure allant jusqu'à l'hypopyon ; cette inflammation survient en général quelques heures à quelques jours après l'injection et est accompagnée d'une baisse d'acuité visuelle indolore. Toutefois, l'intervalle de temps entre l'injection de triamcinolone et l'apparition des premiers symptômes et signes ne doit pas être considéré comme un élément de diagnostic différentiel avec une endophtalmie infectieuse [125]. Si certaines séries font état d'une résolution de l'inflammation rapide avec un pronostic visuel final relativement favorable, différenciant ainsi ce type d'inflammation d'une véritable endophtalmie infectieuse, d'autres parviennent à la conclusion d'une endophtalmie stérile en raison de l'absence de croissance microbienne sur les cultures vitréennes et d'humeur aqueuse, ce qui reste un argument moins convaincant. Un « pseudo-hypopion » peut également être observé, résultant de la migration supposée de particules de triamcinolone en chambre antérieure, particulièrement chez des patients pseudophaques, aphaques ou présentant une iridotomie/iridectomie périphérique. Dans un cas, une analyse microscopique de l'hypopyon et de la biopsie vitréenne a montré une grande quantité de cristaux de triamcinolone avec très peu d'éléments cellulaires inflammatoires, suggérant ainsi la possibilité d'une dispersion de particules de triamcinolone mimant une réaction inflammatoire [121].

Malgré la prise en compte d'éléments cliniques tels que l'absence de douleur, la survenue rapide d'une réaction inflammatoire parfois sévère et la résolution relativement rapide de l'inflammation avec un pronostic visuel final plus favorable, toute inflammation intraoculaire — même minime — survenant après injection intravitréenne de triamcinolone devrait être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme une endophtalmie infectieuse, à plus forte raison s'il y a atteinte prépondérante du corps vitré. À cet égard, il sera alors nécessaire de réaliser une vitrectomie diagnostique avec injection intravitréenne d'antibiotiques à large spectre, suivies d'une surveillance clinique étroite.

Vaccins et test tuberculinique

BACILLE DE CALMETTE ET GUÉRIN (BCG)

En plus d'être utilisé comme vaccin, le BCG peut également être employé comme agent thérapeutique dans le carcinome vésical *in situ* ou comme prophylaxie de la récidive de carcinome papillaire à cellules de transition de la vessie. La pathogenèse de l'inflammation intraoculaire observée après utilisation du BCG n'est pas connue. Certains auteurs suggèrent une réponse immune locale en réponse à la présence d'antigènes mycobactériens [126] ou une infection directe de la choroïde par *Mycobacterium bovis* [126]. En soutien à cette dernière hypothèse, deux cas d'endophtalmie chez des individus traités par BCG intravésical ont révélé la présence de *Mycobacterium bovis* sur des biopsies vitréennes [127, 128]. Le rôle prédisposant potentiel de l'haplotype HLA-B27 n'est pas démontré, même si une majorité des cas d'uvéite antérieure a été rapportée chez des individus HLA-B27 positifs, et que certains patients ont développé une arthrite de type réactionnel et un syndrome inflammatoire systémique [129], mimant là les manifestations cliniques de la constellation HLA-B27.

Les deux premiers cas d'uvéite antérieure bilatérale après utilisation du vaccin BCG à titre thérapeutique ont été rapportés par Donaldson *et al.* en 1974, avec toutefois une relation temporelle peu concluante entre l'administration de BCG et le développement d'une uvéite (six à dix mois dans les deux cas) [130]. Plusieurs cas associant arthrite réactionnelle et uvéite antérieure unilatérale ont été rapportés [131-135], dont deux assimilés à un syndrome de Reiter [131, 132].

Le BCG en instillation intravésicale a été associé au développement d'une uvéite antérieure bilatérale avec synéchies postérieures [136], d'une panuvéite non granulomateuse bilatérale et

synéchiante avec vitrite et choriorétinite bilatérale [137], d'une choriorétinite bilatérale [126] et d'une endophtalmie [127, 128]. Dans les deux cas d'endophtalmie rapportés, des infiltrats rétiniens et choroïdiens étaient présents et les cultures réalisées sur des biopsies vitréennes ont démontré la présence de *Mycobacterium bovis* [127, 128]. Une vasculite rétinienne focale a également pu être mise en évidence dans un des cas par angiographie fluorescéinique [128].

La vaccination BCG intradermique a été associée au développement d'une panuvéite bilatérale [138] et d'une névrite optique bilatérale [138, 139].

Dans les cas d'uvéite antérieure isolée, une corticothérapie topique a permis la résolution de l'inflammation. Lors d'endophtalmie et d'atteinte choriorétinienne, le traitement consiste en une vitrectomie diagnostique suivie d'un polythérapie antituberculeuse. Une corticothérapie systémique à hautes doses est requise pour le traitement de la névrite optique.

Test tuberculinique (intradermoréaction de Mantoux)

Une intradermoréaction par tuberculine a été associée au développement de manifestations inflammatoires intraoculaires [140, 141]. Dans un cas, une panuvéite bilatérale avec décollements séreux rétiniens bilatéraux est survenue après test tuberculinique ; cette observation a été renouvelée chez la même patiente huit ans plus tard après un nouveau test tuberculinique [140]. Lish et Berman ont rapporté une uvéite antérieure bilatérale avec vitrite apparues deux semaines après le test tuberculinique [141]. Dans les deux cas, une corticothérapie systémique a permis la résolution de l'inflammation intraoculaire [140, 141], associée dans l'un des cas à un traitement antimycobactérien [141].

Autres vaccins

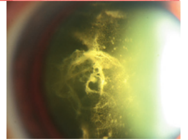
En dépit de cas anecdotiques d'uvéite [142-144] et de névrite optique [142] rapportés à la suite d'une vaccination antigrippale de type influenza A, le lien de cause à effet reste très ténu et n'a à ce jour pas été confirmé. Un cas d'uvéite postérieure bilatérale avec *rechallenge* positif et bilan étiologique étendu négatif a été rapporté à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B ; aucun détail concernant les manifestations cliniques exactes n'est toutefois disponible [145]. La vaccination anti-hépatite B par vaccin recombinant a également été associée de manière anecdotique au développement d'une épithéliopathie en plaques [146, 147] et d'un syndrome des taches blanches multiples évanescentes (MEWDS) [148]. Les hypothèses étiopathogéniques avancées pour expliquer les manifestations inflammatoires intraoculaires observées suite à une vaccination contre l'hépatite B incluent la formation de complexes immuns, qui déclencheraient une uvéite [145], ou une éventuelle réactivité croisée entre une protéine de l'épithélium pigmentaire et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) [146], entraînant une altération de l'épithélium pigmentaire ou une occlusion vasculaire choroïdienne.

Conclusion

Les uvéites médicamenteuses sont relativement rares et demeurent un diagnostic d'exclusion. Certains agents actifs comme la rifabutine et les biphosphonates ont été associés sans équivoque au développement potentiel de manifestations inflammatoires oculaires et systémiques. D'autres principes actifs mettent vraisemblablement en jeu des mécanismes immuns complexes chez des individus prédisposés, avec un lien de causalité parfois difficile à démontrer.

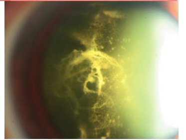
Bibliographie

[1] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, *30* : 239-245.
[2] Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1994, *10* : 93-102.
[3] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004, *111* : 1275-1279.
[4] Siegal FP, Eilbott D, Burger H *et al.* Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/arthritis. *AIDS* 1990, *4* : 433-441.
[5] Saran BR, Maguire AM, Nichols C *et al.* Hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated for systemic Mycobacterium avium complex infection with rifabutin. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 1159-1165.
[6] Cohen J-I, Saragas S-J. Endophthalmitis due to Mycobacterium avium in a patient with AIDS. *Ann Ophthalmol* 1990, *22* : 47-51.
[7] Rosenbaum PS, Mbekeani JN, Kress Y. Atypical mycobacterial panophthalmitis seen with iris nodules. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 1524-1527.
[8] Karbassi M, Nikou S. Acute uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiving prophylactic rifabutin. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 699-701.
[9] Shafran SD, Deschênes J, Miller M *et al.* Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med* 1994, *330* : 438-439.
[10] Fuller JD, Stanfield LE, Craven DE. Rifabutin prophylaxis and uveitis. *N Engl J Med* 1994, *330* : 1315-1316.
[11] Havlir D, Torriani F, Dubé M. Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994, *121* : 510-512.
[12] Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG *et al.* Acute uveitis associated with rifabutin use in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1994, *118* : 716-722.
[13] Chaknis MJ, Brooks SE, Mitchell KT *et al.* Inflammatory opacities of the vitreous in rifabutin-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 580-582.
[14] Schimkat M, Althaus C, Becker K *et al.* Rifabutin-associated anterior uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ger J Ophthalmol* 1996, *5* : 195-201.
[15] Fineman MS, Vander J, Regillo CD *et al.* Hypopyon uveitis in immunocompetent patients treated for Mycobacterium avium complex pulmonary infection with rifabutin. *Retina* 2001, *21* : 531-533.
[16] Bhagat N, Read RW, Rao NA *et al.* Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 2001, *108* : 750-752.
[17] Awotesu O, Missotten T, Pitcher MC *et al.* Uveitis in a patient receiving rifabutin for Crohn's disease. *J R Soc Med* 2004, *97* : 440-441.
[18] Haider D, Dhawahir-Scala FE, Strouthidis NG *et al.* Acute panuveitis with hypopyon in Crohn's disease secondary to medical therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2007, *1* : 42.
[19] Vaudaux JD, Guex-Crosier Y. Rifabutin-induced cystoid macular oedema. *J Antimicrob Chemother* 2002, *49* : 421-422.
[20] Skolik S, Willermain F, Caspers LE. Rifabutin-associated panuveitis with retinal vasculitis in pulmonary tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 483-485.
[21] Arevalo JF, Russack V, Freeman WR. New ophthalmic manifestations of presumed rifabutin-related uveitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997, *28* : 321-324.
[22] Khan MA, Singh J, Dhillon B. Rifabutin-induced uveitis with inflammatory vitreous infiltrate. *Eye* 2000, *14* : 344-346.
[23] Dunn AM, Tizer K, Cervia JS. Rifabutin-associated uveitis in a pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 1995, *14* : 246-247.
[24] Jewelewicz DA, Schiff WM, Brown S *et al.* Rifabutin-associated uveitis in an immunosuppressed pediatric patient without acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998, *125* : 872-873.
[25] Olesen HH, Krag S. Rifabutin-associated uveitis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2005, *24* : 1023-1025.

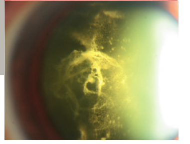


[26] Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I *et al.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone* 1996, *18* : 133-139.
[27] Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 378.
[28] Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994, *118* : 220-224.
[29] Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998, *42* : 557-570.
[30] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003, *348* : 1187-1188.
[31] Tilden ME, Rosenbaum JT, Fraunfelder FT. Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 67-69.
[32] Northrop CV, Shepherd SM, Abbuhl S. Sulfonamide-induced iritis. *Am J Emerg Med* 1996, *14* : 577-579.
[33] Kolker RJ. Medication-induced bilateral anterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 67-69.
[34] Arola O, Peltonen R, Rossi T. Arthritis, uveitis, and Stevens-Johnson syndrome induced by trimethoprim. *Lancet* 1998, *351* : 1102.
[35] Kristinsson JK, Hannesson OB, Sveinsson O *et al.* Bilateral anterior uveitis and retinal haemorrhages after administration of trimethoprim. *Acta Ophthalmol Scand* 1997, *75* : 314-315.
[36] Pathak S, Power B. Bilateral acute anterior uveitis as a side effect of trimethoprim. *Eye* 2007, *21* : 252-253.
[37] Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR *et al.* Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 733-737.
[38] Akler ME, Johnson DW, Burman WJ *et al.* Anterior uveitis and hypotony after intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998, *105* : 651-657.
[39] Song MK, Azen SP, Buley A *et al.* Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003, *136* : 696-702.
[40] Kirsch LS, Arevalo JF, Chavez de la Paz E *et al.* Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1995, *102* : 533-542.
[41] Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D *et al.* Intravitreal cidofovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1996, *103* : 1073-1083.
[42] Chavez-de la Paz E, Arevalo JF, Kirsch LS *et al.* Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMPC (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Analysis and prevention. *Ophthalmology* 1997, *104* : 539-544.
[43] Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo JF *et al.* Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1997, *104* : 1049-1057.
[44] Taylor HR, Greene BM. Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. *Br J Ophthalmol* 1981, *65* : 494-502.
[45] Davidson SI. Reported adverse effects of oral contraceptives on the eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1971, *91* : 561-574.
[46] Walsh FB, Clark DB, Thompson RS *et al.* Oral contraceptives and neuro-ophthalmologic interest. *Arch Ophthalmol* 1965, *74* : 628-640.
[47] Huismans H. [Recurring inflammation of optic nerve after longtime therapy with hormonal contraceptive anacyclin 28.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982, *180* : 173-175.
[48] Spitzberg DH. Acute anterior uveitis secondary to quinidine sensitivity. *Arch Ophthalmol* 1979, *97* : 1993.
[49] Hustead JD. Granulomatous uveitis and quinidine hypersensitivity. *Am J Ophthalmol* 1991, *112* : 461-462.
[50] Caraco Y, Arnon R, Raveh D. Quinidine-induced uveitis. *Isr J Med Sci* 1992, *28* : 741-743.
[51] Siebert WJ, Ayres RW, Bulling MT *et al.* Streptokinase morbidity – More common than previously recognised. *Aust N Z J Med* 1992, *22* : 129-133.
[52] Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf* 1997, *17* : 197-207.
[53] Ah Kine D, Adams W. 'Hyperacute' unilateral anterior uveitis and secondary glaucoma following streptokinase infusion. *Eye* 2001, *15* : 804-805.
[54] Beare N. 'Hyperacute' unilateral anterior uveitis and secondary glaucoma following streptokinase infusion. *Eye* 2004, *18* : 111.
[55] Kinshuck D. Bilateral hypopyon and streptokinase. *BMJ* 1992, *305* : 1332.
[56] Proctor BD, Murray PG, Joondeph BC. Bilateral anterior uveitis: a feature of streptokinase-induced serum sickness. *N Engl J Med* 1994, *330* : 576-577.
[57] Gray MY, Lazarus JH. Iritis after treatment with streptokinase. *BMJ* 1994, *309* : 97.
[58] Lee MW, Aralikatti AK, Pennefather P. Bilateral hypopyon following streptokinase treatment for acute myocardial infarction. *Eye* 2003, *17* : 664-665.
[59] Kaplan BH, Nevitt MP, Pach JM *et al.* Aseptic meningitis and iridocyclitis related to ibuprofen. *Am J Ophthalmol* 1994, *117* : 119-120.
[60] Wu WC, Mannion B, Stone RM. Uveitis associated with interleukin-3 and interleukin-6 therapy. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 408-409.
[61] Price T, Stallman J, Dretler RH. Anterior uveitis in a patient with AIDS who was treated with terbinafine for oral candidiasis: a potential drug-induced reaction. *Clin Infect Dis* 1997, *25* : 752-753.
[62] Yeomans SM, Knox DL, Green WR *et al.* Ocular inflammatory pseudotumor associated with propranolol therapy. *Ophthalmology* 1983, *90* : 1422-1425.
[63] Beck RW, Moke P, Blair RC *et al.* Uveitis associated with topical beta-blockers. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 1181-1182.
[64] Van Beek LM, de Keizer RJ, Polak BC *et al.* Incidence of ocular side effects of topical beta blockers in the Netherlands. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 856-859.
[65] O'Connor GR. Granulomatous uveitis and metipranolol. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 536-538.
[66] Akingbehin T, Villada JR. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 519-523.
[67] Akingbehin T, Villada JR, Walley T. Metipranolol-induced adverse reactions. I. The rechallenge study. *Eye* 1992, *6* : 277-279.
[68] Kinshuck D. Glauline (metipranolol) induced uveitis and increase in intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 575.
[69] Melles RB, Wong IG. Metipranolol-associated granulomatous iritis. *Am J Ophthalmol* 1994, *118* : 712-715.
[70] Schultz JS, Hoenig JA, Charles H. Possible bilateral anterior uveitis secondary to metipranolol (optipranolol) therapy. *Arch Ophthalmol* 1993, *111* : 1606-1607.
[71] KeBler C. Possible bilateral anterior uveitis secondary to metipranolol (OptiPranolol) therapy. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 1277.
[72] Burvenich H. Metipranolol associated granulomatous anterior uveitis: not so uncommon as thought. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995, *257* : 63-66.
[73] Watanabe TM, Hodes BL. Bilateral anterior uveitis associated with a brand of metipranolol. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 421-422.
[74] Kamalarajah S, Johnston PB. Bilateral anterior uveitis associated with 0.3 % minims metipranolol. *Eye* 1999, *13* : 380-381.
[75] Patel NP, Patel KH, Moster MR *et al.* Metipranolol-associated nongranulomatous anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997, *123* : 843-844.
[76] Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology* 1980, *87* : 447-450.
[77] Zimmerman TJ, Baumann JD, Hetherington J, Jr. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol* 1983, *28* : 243-251.
[78] Jain S. Betaxolol-associated anterior uveitis. *Eye* 1994, *8* : 708-709.
[79] Krupin T, LeBlanc RP, Becker B *et al.* Uveitis in association with topically administered corticosteroid. *Am J Ophthalmol* 1970, *70* : 883-885.
[80] Martins JC, Wilensky JT, Asseff CF *et al.* Corticosteroid-induced uveitis. *Am J Ophthalmol* 1974, *77* : 433-437.

[81] Mindel JS, Goldberg J, Tavitian HO. Similarity of the intraocular pressure response to different corticosteroid esters when compliance is controlled. *Ophthalmology* 1979, *86* : 99-107.
[82] Kass MA, Gieser DK, Hodapp E *et al.* Corticosteroid-induced iridocyclitis in a family. *Am J Ophthalmol* 1982, *93* : 368-369.
[83] Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998, *105* : 263-268.
[84] Warwar RE, Bullock JD. Latanoprost-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1999, *43* : 466-468.
[85] Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ *et al.* Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 37-41.
[86] Smith SL, Pruitt CA, Sine CS *et al.* Latanoprost 0.005 % and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, *77* : 668-672.
[87] Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008, *53* : S93-S105.
[88] Faulkner WJ, Burk SE. Acute anterior uveitis and corneal edema associated with travoprost. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 1054-1055.
[89] Kumarasamy M, Desai SP. Anterior uveitis is associated with travoprost. *BMJ* 2004, *329* : 205.
[90] Suominen S, Välimäki J. Bilateral anterior uveitis associated with travoprost. *Acta Ophthalmol Scand* 2006, *84* : 275-276.
[91] Aydin S, Ozcura F. Corneal oedema and acute anterior uveitis after two doses of travoprost. *Acta Ophthalmol Scand* 2007, *85* : 693-694.
[92] Packer M, Fine IH, Hoffman RS. Bilateral nongranulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. *J Cataract Refract Surg* 2003, *29* : 2242-2243.
[93] Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 67-71.
[94] Fortuna E, Cervantes-Castañeda RA, Bhat P *et al.* Flare-up rates with bimatoprost therapy in uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 876-882.
[95] Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V *et al.* Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* 2008 ; 242.
[96] Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 602-604.
[97] Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 401-403.
[98] Rowe JA, Hattenhauer MG, Herman DC. Adverse side effects associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 683-685.
[99] Avakian A, Renier SA, Butler PJ. Adverse effects of latanoprost on patients with medically resistant glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 679-680.
[100] Heier JS, Steinert RF, Frederick AR Jr. Cystoid macular edema associated with latanoprost use. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 680-382.
[101] Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 602-604.
[102] Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Schteingart MT *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999, *106* : 1024-1029.
[103] Wand M, Gaudio AR, Shields MB. Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001, *27* : 1397-1401.
[104] Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 403-405.
[105] Lima MC, Paranhos A Jr., Salim S *et al.* Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma* 2000, *9* : 317-321.
[106] Furuichi M, Chiba T, Abe K *et al.* Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma* 2001, *10* : 233-236.
[107] Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 2000, *11* : 94-100.
[108] Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol* 2002, *47* : S219-S230.
[109] Goyal R, Ram AR. Brimonidine tartarate 0.2 % (Alphagan) associated granulomatous anterior uveitis. *Eye* 2000, *14* : 908-910.
[110] Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 287-291.
[111] Cates CA, Jeffrey MN. Granulomatous anterior uveitis associated with 0.2 % topical brimonidine. *Eye* 2003, *17* : 670-671.
[112] Nguyen EV, Azar D, Papalkar D *et al.* Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma* 2008, *17* : 40-42.
[113] Becker HI, Walton RC, Diamant JI *et al.* Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2 % brimonidine tartrate. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 1063-1066.
[114] Kanski JJ. Miotics. *Br J Ophthalmol* 1968 ; 52.
[115] Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol* 2008, *53* : 139-149.
[116] Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A *et al.* Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003, *23* : 686-691.
[117] Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ *et al.* Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005, *36* : 24-29.
[118] Wang LC, Yang CM. Sterile endophthalmitis following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 295-300.
[119] Roth DB, Chieh J, Spirn MJ *et al.* Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121.
[120] Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 972-974.
[121] Chen SD, Lochhead J, McDonald B *et al.* Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004, *88* : 843-844.
[122] Jonisch J, Lai JC, Deramo VA *et al.* Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 1051-1054.
[123] Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ *et al.* Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina* 2009, *29* : 207-213.
[124] Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH *et al.* Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 579-580.
[125] Parke DW. Intravitreal triamcinolone and endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2003, *136* : 918-919.
[126] Guex-Crosier Y, Chamot L, Zografos L. [Chorioretinitis induced by intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for urinary bladder carcinoma.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003, *220* : 193-195.
[127] Lester H, Erdey RA, Fastenberg DM *et al.* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) endophthalmitis. *Retina* 1988, *8* : 182-184.
[128] Han DP, Simons KB, Tarkanian CN *et al.* Endophthalmitis from *Mycobacterium bovis*-Bacille Calmette-Guérin after intravesicular injections for bladder carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 648-650.
[129] Clavel G, Grados F, Cayrolle G *et al.* Polyarthritis following intravesical BCG immunotherapy. Report of a case and review of 26 cases in the literature. *Rev Rhum Engl Ed* 1999, *66* : 115-118.
[130] Donaldson RC, Canaan SA, Jr., McLean RB *et al.* Uveitis and vitiligo associated with BCG treatment for malignant melanoma. *Surgery* 1974, *76* : 771-778.
[131] Faus S, Martinez Montauti JM, Puig L. Reiter's syndrome after administration of intravesical bacille Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 1993, *17* : 526-527.



[132] Pancaldi P, Van Linthoudt D, Alborino D *et al.* Reiter's syndrome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial bladder carcinoma. *Br J Rheumatol* 1993, *32* : 1096-1098.
[133] Price GE. Arthritis and iritis after BCG therapy for bladder cancer. *J Rheumatol* 1994, *21* : 564-565.
[134] Missioux D, Hermabessiere J, Sauvezie B. Arthritis and iritis after bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Rheumatol* 1995, *22* : 2010.
[135] Chevrel G, Zech C, Miossec P. Severe uveitis followed by reactive arthritis after bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Rheumatol* 1999, *26* : 1011.
[136] Wertheim M, Astbury N. Bilateral uveitis after intravesical BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 706.
[137] Jacob M, Gambrelle J, Fleury J *et al.* Pan-uvéite dans les suites d'instillations intravésicales de BCG (Bacille de Calmette et Guérin). *J Fr Ophtalmol* 2006, *29* : 552-555.
[138] Hegde V, Dean F. Bilateral panuveitis and optic neuritis following Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Acta Paediatr* 2005, *94* : 635-636.
[139] Yen MY, Liu JH. Bilateral optic neuritis following bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *J Clin Neuroophthalmol* 1991, *11* : 246-249.
[140] Burgoyne CF, Verstraeten TC, Friberg TR. Tuberculin skin-test-induced uveitis in the absence of tuberculosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991, *229* : 232-236.
[141] Lish A, Berman DH. Tuberculin-triggered panuveitis in a patient recently treated for active pulmonary tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 771-773.
[142] Blumberg S, Bienfang D, Kantrowitz FG. A possible association between influenza vaccination and small-vessel vasculitis. *Arch Intern Med* 1980, *140* : 847-848.
[143] Knopf HL. Recurrent uveitis after influenza vaccination. *Ann Ophthalmol* 1991, *23* : 213-214.
[144] Blanche P, Decrette C, Sicard D. Development of uveitis following vaccination for influenza. *Clin Infect Dis* 1994, *19* : 979.
[145] Fried M, Conen D, Conzelmann M *et al.* Uveitis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1987, *2* : 631-632.
[146] Brézin AP, Massin-Korobelnik P, Boudin M *et al.* Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol* 1995, *113* : 297-300.
[147] Bourges J-L, Pisella P-J, Laurens C *et al.* Epithéliopathie en plaque et vaccination anti-hépatite B. *J Fr Ophtalmol* 1998, *21* : 696-700.
[148] Baglivo E, Safran AB, Borruat F-X. Multiple evanescent white dot syndrome after hepatitis B vaccine. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 431-432.
[149] Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH *et al.* Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 837-838.
[150] Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002, *86* : 1443.
[151] Salmen S, Berrueta L, Sánchez N *et al.* Nongranulomatous anterior uveitis associated with alendronate therapy. *Invest Clin* 2002, *43* : 49-52.
[152] Richards JC, Wiffen SJ. Corneal graft rejection precipitated by uveitis secondary to alendronate sodium therapy. *Cornea* 2006, *25* : 1100-1101.
[153] Tabbara KF. Nodular scleritis following alendronate therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 99-101.
[154] Stack R, Tarr K. Drug-induced optic neuritis and uveitis secondary to bisphosphonates. *NZ Med J* 2006, *119* : U1888.
[155] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 219-222.
[156] Haverbeke G, Pertile G, Claes C *et al.* Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2003 :71-76.
[157] O'Donnell NP, Rao GP, Aguis-Fernandez A. Paget's disease : ocular complications of disodium pamidronate treatment. *Br J Clin Pract* 1995, *49* : 272-273.
[158] Stewart GO, Stuckey BG, Ward LC *et al.* Iritis following intravenous pamidronate. *Aust NZ J Med* 1996, *26* : 414-415.
[159] Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993, *341* : 436-437.
[160] De S, Meyer P, Crisp AJ. Pamidronate and uveitis. *Br J Rheumatol* 1995, *34* : 479.
[161] Rey J, Daumen-Legré V, Pham T *et al.* Uveitis, an under-recognized adverse effect of pamidronate. Case report and literature review. *Joint Bone Spine* 2000, *67* : 337-340.
[162] Des Grottes JM, Schrooyen M, Dumon JC *et al.* Retrobulbar optic neuritis after pamidronate administration in a patient with a history of cutaneous porphyria. *Clin Rheumatol* 1997, *16* : 93-95.
[163] Ryan PJ, Sampath R. Idiopathic orbital inflammation following intravenous pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2001, *40* : 956-957.
[164] Subramanian PS, Kerrison JB, Calvert PC *et al.* Orbital inflammatory disease after pamidronate treatment for metastatic prostate cancer. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 1335-1336.
[165] Viñas G, Olivé A, Holgado S *et al.* Episcleritis secondary to risedronate. *Med Clin (Barc)* 2002, *118* : 598-599.
[166] Durnian JM, Olujohungbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. *Eye* 2005, *19* : 221-222.
[167] Woo TC, Joseph DJ, Wilkinson R. Serious ocular complications of zoledronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006, *18* : 545-546.
[168] Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer. *Med J Aust* 2008, *188* : 370-371.
[169] Benderson D, Karakunnel J, Kathuria S *et al.* Scleritis complicating zoledronic acid infusion. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006, *7* : 145-147.
[170] El Saghir NS, Otrock ZK, Bleik JH. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in breast cancer. *BMC Cancer* 2005, *5* : 156.
[171] Kilickap S, Ozdamar Y, Altundag MK *et al.* A case report: zoledronic acid-induced anterior uveitis. *Med Oncol* 2008, *25* : 238-240.
[172] Gilhotra JS, Gilhotra AK, Holdaway IM *et al.* Acute retinal pigment epitheliitis associated with intravenous bisphosphonate. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 798-799.
[173] Phillips PM, Newman SA. Orbital inflammatory disease after intravenous infusion of zoledronate for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 137-139.
[174] Sharma NS, Ooi JL, Masselos K *et al.* Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. *N Engl J Med* 2008, *359* : 1410-1411.



Chapitre 46

Uvéites et sclérites

Y. Guex-Crosier, J. D. Vaudaux

Sclérites, uvéo-sclérites : définitions

Sur le plan clinique, la sclère correspond à la tunique externe de l'œil qui s'étend de la cornée au nerf optique. L'uvée est constituée de trois couches : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Ces tissus sont en contact étroit puisque le corps ciliaire et la choroïde sont directement en contact avec la sclère. Une inflammation de la sclère produit une sclérite. Une inflammation oculaire sévère produit simultanément une inflammation des tissus externes, comme cela est observé lors d'infection intraoculaire, et l'endophtalmie se complique fréquemment en panophtalmie. Par définition, seul le site principal de l'inflammation est classiquement utilisé par le clinicien pour définir la maladie en cause. Une sclérite marquée produisant une rupture de la barrière hémato-oculaire faible à modérée sera la plupart du temps classée dans les sclérites, le terme de scléro-uvéite, désignant les situations hybrides où plusieurs tissus oculaires sont concernés, n'étant que peu utilisé. Une recherche extensive de la littérature mondiale sur Medline témoigne de cette dichotomie clinique. La recherche sur le terme « *uveitis* » génère 27 461 articles, le terme « *scleritis* » 1 083 et le terme « *sclerouveitis* » 10 articles, la recherche sur la combinaison de « *scleritis and uveitis* » ne produisant quant à elle que 128 articles dont la plupart concernent les traitements des maladies inflammatoires sévères par des immunosuppresseurs ou des anticorps monoclonaux sur des groupes de patients atteints soit d'uvéite soit de sclérite.

Il est cependant nécessaire pour le clinicien de connaître l'association entre la sclérite et l'uvéite puisque, lors de sclérites, 42 % des patients présentent simultanément une rupture de la barrière hémato-oculaire répondant ainsi à la définition de scléro-uvéite [1]. Le clinicien parlera de sclérite avec rupture de la barrière hémato-oculaire, tandis que le puriste utilisera le terme de scléro-uvéite (*sclerouveitis* ou *scleritis-associated uveitis*).

Aucune association n'a pu être établie entre la présence d'une maladie systémique et la survenue d'une scléro-uvéite lors d'une sclérite [1]. De nombreuses maladies systémiques d'origine inflammatoire peuvent être à l'origine soit d'une sclérite soit d'une uvéite, telles que la maladie de Wegener, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sweet, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la maladie de Behçet et le syndrome TINU (néphrite tubulo-interstielle avec uvéite) [2-5]. De rares cas de sclérite sont associés à l'antigène HLA-B27 [6, 7].

Les atteintes oculaires infectieuses dont les germes sont à même de pénétrer le globe oculaire se présentent typiquement comme une atteinte sclérale avec progression vers une pathologie intraoculaire dans les stades avancés de la maladie. Principalement, les atteintes secondaires à la tuberculose, la syphilis, la toxocarose, la lèpre et la nocardiose sont à l'origine de telles manifestations [8-10]. Ces atteintes sont cependant extrêmement rares dans les séries publiées. Les atteintes herpétiques sont souvent à l'origine de kérato-uvéites et ne touchent la sclère que dans une faible mesure, l'atteinte étant limitée à la cornée et au segment antérieur. Il existe cependant des atteintes rares de kérato-scléro-uvéites où la sclère s'enflamme. Un signe pathognomonique est la présence d'une atrophie de l'iris en regard de l'atteinte sclérale.

Une infiltration sclérale et endoculaire est également rencontrée lors de lymphomes oculaires (cf. chapitre 48) ou d'hystiocytose maligne entrant dans le diagnostic différentiel des scléro-uvéites [11].

Les sclérites postérieures sont également associées à une scléro-uvéite puisque les structures anatomiques telles que l'uvée ou le corps ciliaire sont fréquemment enflammées de manière concomitante. Les puristes pourraient parler de scléro-uvéite postérieure.

La sclère

ANATOMIE

La sclère est un tissu à faible métabolisme. Elle est constituée de fibres de collagène, de protéoglycanes et d'élastine. Son épaisseur varie de 1 mm à 0,3 mm. L'épaisseur est moindre en arrière de l'insertion des muscles. Une analogie existe entre la sclère et les tissus des articulations, tous deux étant constitués de fibres de collagène, ce qui les rend sensibles aux maladies rhumatismales. Au microscope, les fibres de collagène sont de taille et d'orientation variables, conférant à la sclère sa rigidité, qui n'est acquise qu'après la première année de vie. L'examen scléral est un examen difficile puisqu'il faut traverser trois couches de tissus qui enveloppent la sclère. À l'extérieur se situent le tissu conjonctival, puis la capsule de Tenon, puis le tissu épiscléral, lui-même constitué d'un tissu lâche s'étendant de la capsule de Tenon à la portion superficielle de la sclère, ou episclère. La sclère est elle-même constituée de trois couches : l'épisclère, le stroma et la lamina fusca. La lamina fusca est également un tissu de transition, dont les fibres de collagène sont plus lâches pour se confondre en profondeur avec le tractus uvéal, comprenant des cellules mésodermiques et mélanocytaires du corps ciliaire. La sclère est donc en contact intime avec l'uvée.

VASCULARISATION

L'oxygénation de la sclère peut se faire par l'intermédiaire de structures adjacentes, telles que la choroïde et l'épisclère. La sclère ne contient pas de vaisseaux sanguins à l'exception des artères perforantes qui la traversent pour rejoindre la choroïde et le corps ciliaire.

Trois tuniques vasculaires distinctes [12] recouvrent la sclère :

– les vaisseaux conjonctivaux : ils constituent la couche la plus superficielle ; les artères sont tortueuses, tandis que les veines sont rectilignes ;

– le plexus épiscléral superficiel : les vaisseaux sanguins qui la constituent sont également rectilignes ;

– le plexus épiscléral profond : situé sur la sclère, ses vaisseaux sont également rectilignes.

L'apport sanguin des vaisseaux conjonctivaux provient de la carotide externe, celui des plexus épiscléraux superficiel et profond provient de la carotide interne par l'intermédiaire des artères ciliaires. La vascularisation en avant de l'équateur provient des artères ciliaires longues antérieures, tandis qu'en arrière, elle provient des artères ciliaires courtes.

Sclérites antérieures et scléro-uvéites

DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES SCLÉRITES

Une inflammation des tissus superficiels produit une épisclérite. Cette inflammation est généralement faible à modérée, spontanément résolutive. Elle est rarement associée à une maladie systémique et apparaît le plus souvent de façon isolée. Les sclérites correspondent à une forte inflammation de la sclère (fig. 46-1 et 46-2). Cette atteinte est associée dans la moitié des cas à une maladie systémique.

La classification des sclérites selon P. Watson est fondée sur la localisation anatomique et l'aspect de la sclérite : il peut s'agir d'une inflammation de la partie antérieure (sclérite antérieure) ou postérieure (sclérite postérieure) de l'œil, la limite de distribution entre les deux étant représentée par l'ora serrata (tableau 46-I).



Fig. 46-1 ***Examen à la lampe à fente avec un faisceau étroit démontrant la présence d'une tuméfaction sclérale qui se manifeste par une irrégularité de la ligne postérieure de l'éclairage.*** *La sclère est œdémateuse.*

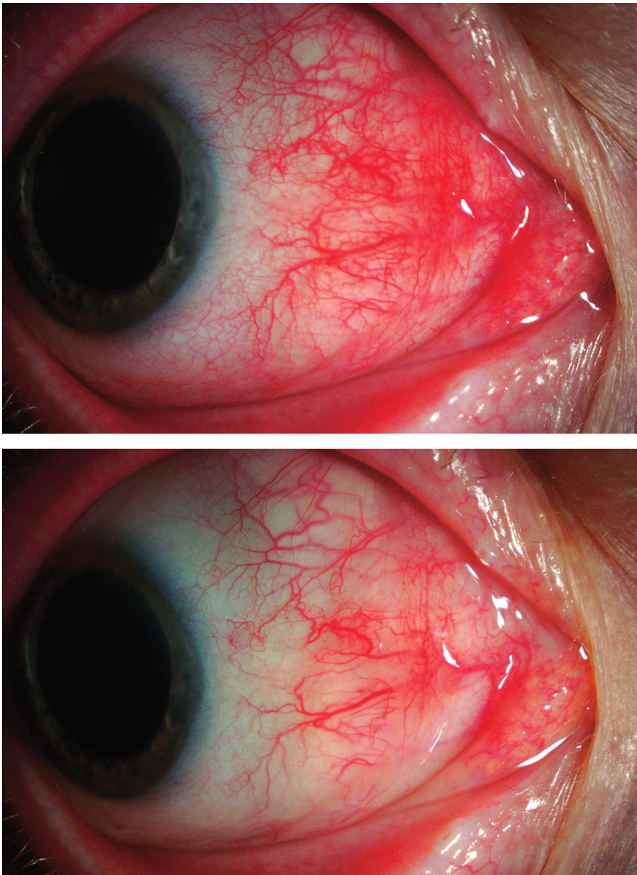


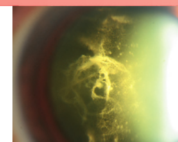
Fig. 46-2 a b ***Lors de l'administration d'un collyre de phényléphrine à 10 %, l'hyperhémie produite par les vaisseaux superficiels disparaît et laisse apercevoir le plexus profond enflammé, signant la présence d'une sclérite.*** *Lors d'une épisclérite, les tissus profonds n'apparaissent pas hyperhémiés après administration du collyre de phényléphrine.*

Tableau 46-I – Classification des épisclérites et sclérites selon P. Watson [14].

Épisclérite	Diffuse Nodulaire
Sclérite antérieure	Diffuse Nodulaire Nécrosante : – avec inflammation – sans inflammation (scléromalacie perforante)
Sclérite postérieure	Diffuse Nodulaire Nécrosante (au moins à l'histologie)

Une sclérite antérieure peut être diffuse, nodulaire ou nécrosante ; cette dernière peut être soit inflammatoire soit non inflammatoire. Les sclérites antérieures sont de loin les plus fréquentes, comptant pour environ 94 % des cas de sclérites. Les formes postérieures, plus rares, sont les plus dangereuses. Environ deux tiers des cas surviennent chez des femmes. Les sclérites antérieures sont de clinique très bruyante en raison de la douleur importante qu'elles déclenchent. Un diagnostic précoce est nécessaire pour éviter une évolution menant à la cécité dans les cas de sclérites postérieures.

Sclérite antérieure diffuse. — La forme antérieure diffuse est la plus fréquente et celle qui a le meilleur pronostic. Une sclérite antérieure diffuse est retrouvée dans environ 40 % des sclérites [12] (fig. 46-3, *a* et *b*).



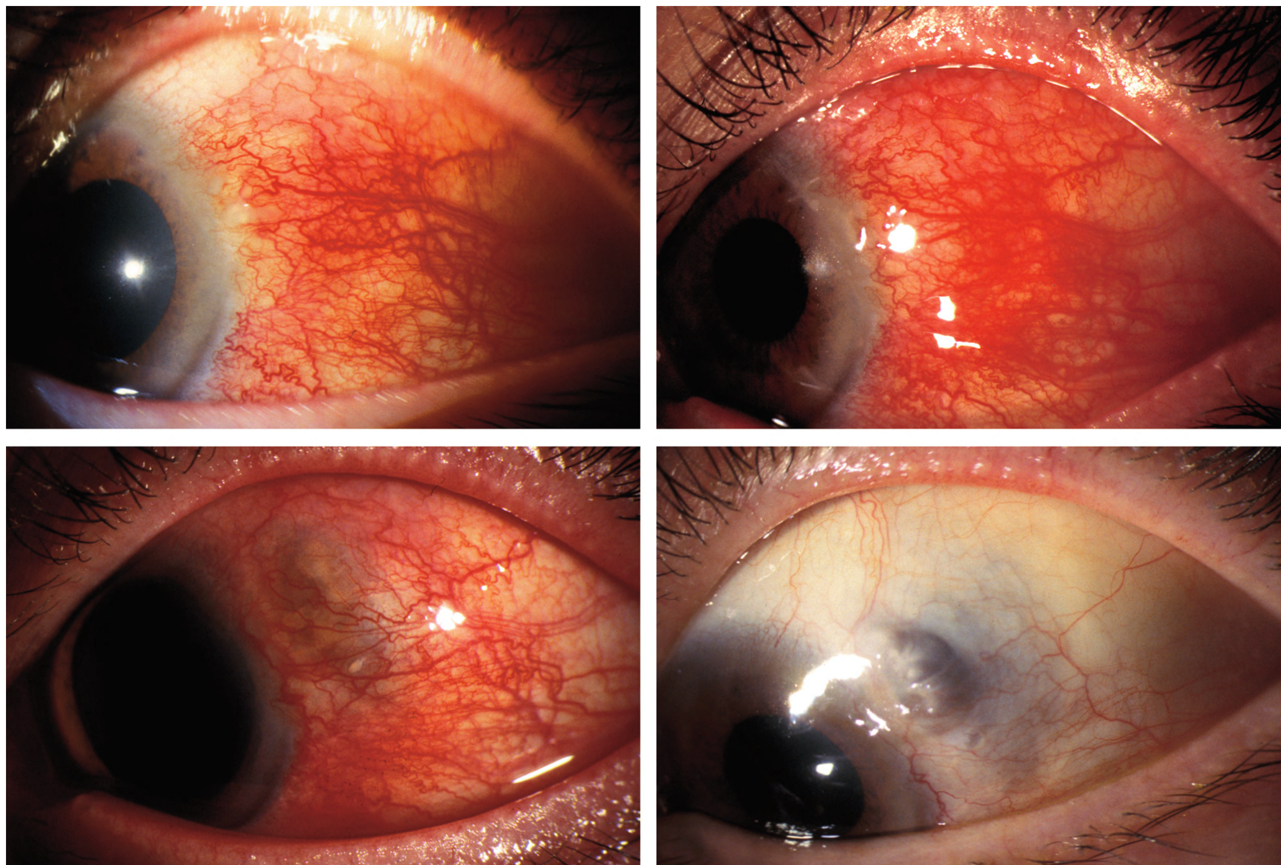


Fig. 46-3 ***Patiente de soixante-deux ans atteinte d'une maladie de Wegener (c-ANCA augmentés).*** **a.** *Sclérite diffuse.* **b.** *Malgré l'administration orale de corticostéroïdes à 1 mg/kg par jour associée à du méthotrexate et à du cyclophosphamide, une progression des lésions est observée un mois plus tard.* **c.** *Deux mois plus tard apparaît un amincissement scléral compatible avec une forme nécrosante.* **d.** *Six mois plus tard la situation est stabilisée ; un amincissement scléral est visible.*

Sclérite antérieure nodulaire. — La forme nodulaire survient dans une proportion similaire à celle de la sclérite antérieure diffuse, soit dans 44,5 % des cas [12]. Elle peut être associée à une atteinte herpétique. Elle est bilatérale dans environ un quart des cas.

Sclérite antérieure nécrosante. — Elle est rencontrée dans 13 % à 23 % des sclérites antérieures [12-13] et représente la forme la plus sévère de sclérite antérieure (fig. 46-3, c et *d*). Environ un quart sont bilatérales. La forme non inflammatoire, ou scléromalacie perforante (fig. 46-4), survient chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis longtemps (fig. 46-5). Étant donné l'absence de symptômes, cette forme d'atteinte est avant tout diagnostiquée par l'examen clinique du patient, révélant une zone d'amincissement de la sclère avec protrusion du tissu uvéal sous-jacent. Initialement, la lésion apparaît grisâtre ou jaunâtre avant la nécrose. Un staphylome peut apparaître avec menace de perforation oculaire spontanée. Une telle lésion peut également apparaître après chirurgie du segment antérieur. Le terme de scléromalacie perforante a été utilisé par Van der Hoeve en 1934 et désigne un tableau clinique caractérisé par une fonte sclérale progressive en l'absence de douleur ou de rougeur oculaire et sans que le patient n'en ait conscience [14]. Bien que cette lésion ait été décrite initialement en l'absence de processus inflammatoire, une exsudation marquée a pu être observée à l'angiographie au vert d'indocyanine du segment antérieur [15].

Sclérite postérieure. — Elle est moins caractéristique puisqu'elle peut se manifester uniquement par une diminution de l'acuité visuelle. Une atteinte du nerf optique associée est observée dans 43 % des cas [16].

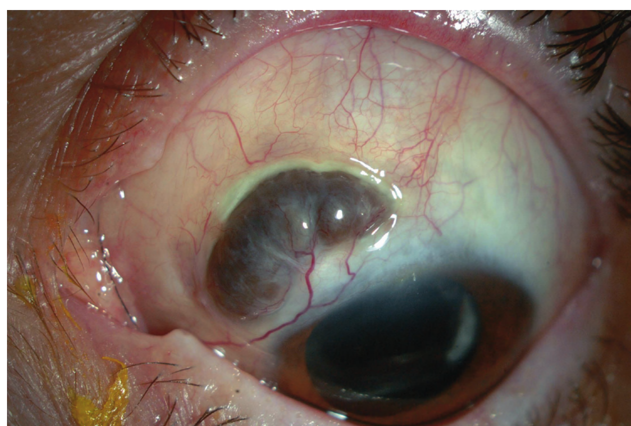


Fig. 46-4 ***Sclérite nécrosante chez une patiente de soixante ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde.***

Une classification étiologique, séparant les formes infectieuses des formes auto-immunes, est essentielle pour introduire un traitement approprié. Les sclérites infectieuses endogènes sont rares et proviennent avant tout de septicémie, de bactériémie ou d'une infection granulomateuse, telle que la tuberculose, la lèpre ou la syphilis [17]. Une infection herpétique doit également être recherchée, puisqu'elle peut être à l'origine d'une sclérite qui ne cède pas aux corticostéroïdes. Un traumatisme oculaire ou une intervention chirurgicale peut également provoquer une sclérite par surin-



Fig. 46-5 ***Atteinte des mains caractéristique de polyarthrite rhumatoïde.***

fection ou par déclenchement d'une maladie auto-immune. L'utilisation de mitomycine C lors de chirurgie filtrante a également été associée à la survenue d'une sclérite antérieure ou postérieure [18]. Les principales causes de sclérite sont résumées dans le tableau 46-II, selon Portnoy [19].

Une classification reposant sur le score inflammatoire mesuré par l'angiographie au vert d'indocyanine est également très utile [15, 20]. Une exsudation sévère quantifiée à l'angiographie au vert d'indocyanine est fréquemment associée à une maladie systémique, comme la sarcoïdose, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Wegener ou la polyarthrite rhumatoïde [15] (fig. 46-6).

Tableau 46-II – Étiologie des sclérites (d'après Portnoy, 1994 [19]).

Maladies de systèmes	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Wegener ou granulomatose de Wegener Polyartérite noueuse Lupus érythémateux disséminé Maladie de Behçet Pyoderma gangrenosum Sarcoïdose Dermatomyosite Polychondrite atrophiante Spondylarthrite Atopie
Infection locale et systémique	*Varicella-zoster virus* *Herpes simplex virus* *Pseudomonas* *Streptococcus pneumoniae* Mycobactéries (tuberculose) Nocardiose Toxoplasmose Syphilis *Acanthamoeba*
Atteinte métabolique	Goutte Porphyrie cutanée tardive
Autres	Tumeur Lésion chimique Après cataracte

ANATOMOPATHOLOGIE

La lésion anatomopathologique classique d'une sclérite est la présence d'une vasculite profonde associée à une nécrose fibrinoïde et à une infiltration de neutrophiles de la paroi des vaisseaux sanguins [21]. En cas d'inflammation marquée, une occlusion des veinules est observée [14]. La biopsie sclérale peut être un examen particulièrement utile pour démontrer la présence d'une infection. Il peut s'agir soit d'une infection endogène, comme dans la tuberculose ou la lèpre, soit d'une infection exogène telle qu'elle peut être observée après plaie traumatique ou chirurgicale [17]. Un glaucome a été retrouvé chez 49 % des patients ayant nécessité une énucléation lors de sclérite. L'examen histologique a montré la présence d'une infiltration lymphocytaire du système de drainage de l'humeur aqueuse dans 80 % des yeux atteints de glaucome [22].

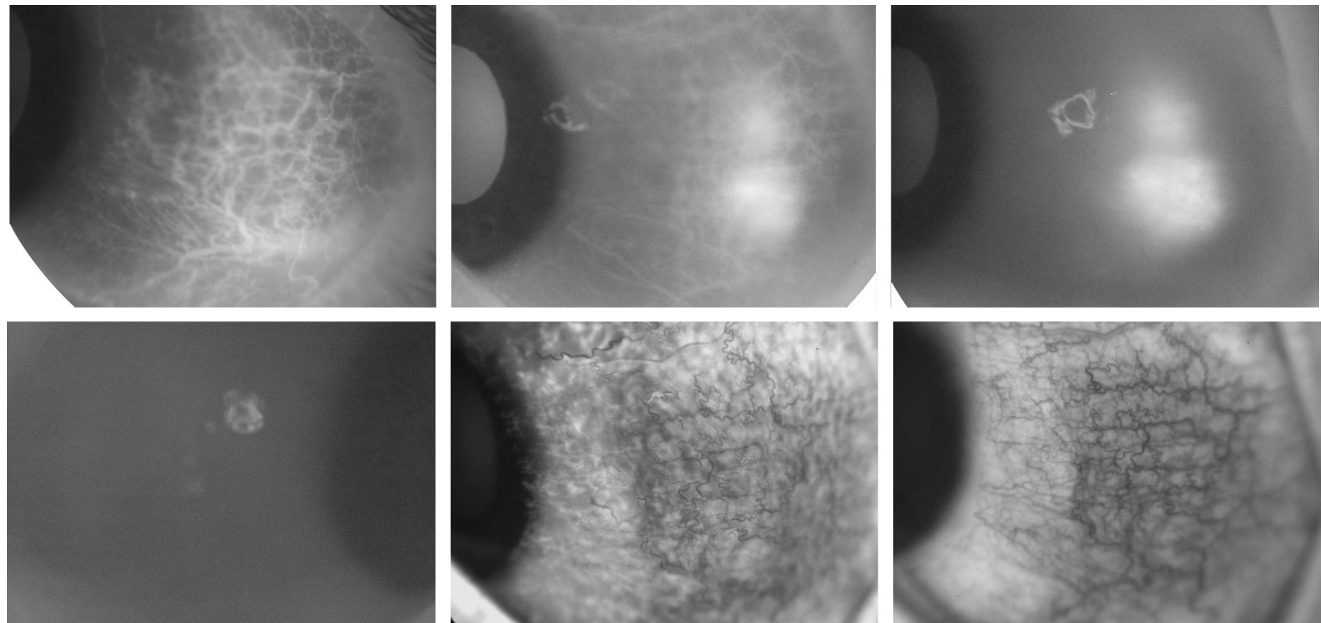
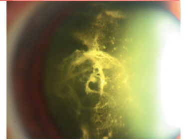


Fig. 46-6 ***Angiographie au vert d'indocyanine du segment antérieur lors d'une sclérite antérieure nodulaire.*** *Une exsudation de grade III (échelle : 0, I, II, III) est visible au temps tardif de l'examen. (***a.***,* **b.***,* **c.** *Angiographie au vert d'indocyanine.* **d.** *Œil controlatéral.* **e.** *et* **f.** *Angiographie fluorescéinique.)*
(D'après Yan Guex-Crosier et al., Ophthalmology, *2003* [15]*. Avec l'autorisation de l'éditeur.)*

a | b | c
d | e | f



L'image histologique montre le plus souvent des lymphocytes avec quelques polymorphonucléaires et quelques plasmocytes [21]. Lors de maladies comme le syndrome de Goodpasture, la maladie de Wegener ou l'infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV), l'image histologique montre la présence d'une lésion de nécrose centrale entourée d'histiocytes, de polymorphonucléaires et une zone externe de lymphocytes et de plasmocytes [21]. Une zone de vasculite est également présente dans la plupart des cas. Lors de maladies oculaires inflammatoires, différents mécanismes ont été mis en cause en fonction de l'étiologie de la maladie.

ANAMNÈSE ET EXAMEN CLINIQUE

La douleur est marquée et irradie le long du Ve nerf crânien. Elle touche l'orbite, la tempe ou le zygomatique et irradie dans la mâchoire. Une exacerbation est présente lors des mouvements oculaires. Typiquement, les patients décrivent une douleur qui augmente souvent la nuit et interfère avec le sommeil, réveillant le patient au petit matin. Une photophobie est présente chez environ 70 % des patients atteints de sclérite nécrosante [23]. Les sclérites antérieures produisent une inflammation du plexus épiscléral profond, ce qui donne à la sclère un aspect violet foncé à bleuté [24]. La face sclérale est bombée vers l'avant en raison de l'inflammation. L'examen à la lumière du jour peut être complété par un examen détaillé à la lampe à fente en lumière verte.

L'examen clinique s'effectue avant tout à l'œil nu, de préférence à la lumière du jour. La sclérite produit une lésion violacée ou bleu foncé. La douleur est décrite comme sourde, profonde, intense voire invalidante. Elle réveille le patient durant la nuit. L'examen biomiscroscopique effectué avec une fente fine met en évidence lors d'épisclérite un espace entre le bord antérieur (conjonctival) et le bord postérieur (scléral), traduisant l'œdème inflammatoire. En cas de sclérite, le bord postérieur est également tuméfié (cf. fig. 46-1). Une évolution vers l'atrophie sclérale (aspect noirâtre), par visualisation accrue du tissu uvéal sous-jacent à travers la sclère amincie, voire une sclérose, est également typique. Lors de sclérite nécrosante (fig. 46-4), l'aspect inflammatoire est difficilement visible spontanément.

Un examen détaillé de la vision, des annexes oculaires, de la chambre antérieure, de l'iris, du cristallin, du fond d'œil, en examinant en particulier l'ora serrata, la macula et le nerf optique est nécessaire pour exclure la présence d'une complication oculaire secondaire à la sclérite. Une diminution d'acuité visuelle est observée dans 37 % à 82 % des cas lors de sclérite nécrosante [13, 25]. Une kératite périphérique ulcérante (PUK) est un signe de gravité important, puisqu'elle est présente dans 41 % des sclérites nécrosantes, alors qu'on ne la retrouve que dans 14 % des autres types de sclérites [13]. Une association statistiquement significative a également été démontrée entre la présence d'une kératite périphérique ulcérante et la survenue d'une sclérite nécrosante, d'une diminution d'acuité visuelle, d'une uvéite antérieure, du risque de perforation oculaire et d'une association systémique mortelle [26]. Il est donc important de reconnaître cette pathologie et d'exclure la présence d'une maladie rhumatismale sous-jacente [27]. Une diminution de la profondeur de la chambre antérieure est un signe clinique qui ne doit pas être négligé, puisqu'il traduit la présence d'un gonflement du corps ciliaire ou doit faire évoquer le diagnostic de cyclite annulaire.

Une inflammation du segment antérieur signe le diagnostic de scléro-uvéite. Cette présentation clinique est également associée de façon statistiquement significative aux sclérites nécrosantes (37 %, *p* = 0,0001), à une diminution de la vue (49 %, p = 0,0046 %) ou à un glaucome (19 %, p = 0,0313). Ces constatations cliniques confirment également les observations anatomopathologiques : une uvéite a été observée dans 68 % des yeux énucléés avec une atteinte secondaire à une sclérite [28] et une infiltration lymphocytaire a été retrouvée dans 80 % des yeux atteints de glaucome [22]. L'extension d'une sclérite au tractus uvéal antérieur est un élément de mauvais pronostic et doit être évalué à chaque visite [1].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

TEST À LA PHÉNYLÉPHRINE 10 %

L'instillation d'un collyre de phényléphrine à 10 % permet d'obtenir une vasoconstriction des vaisseaux du plexus superficiel. Elle rend l'observation du plexus profond plus aisé (cf. fig. 46-2). Lors d'épisclérite, la vasodilatation du plexus superficiel disparaît, permettant l'observation des couches profondes qui ne sont pas enflammées. Lors d'une sclérite, ces couches profondes apparaissent violacées, avec vasodilatation marquée qui ne disparaît pas malgré l'administration de phényléphrine.

ANGIOGRAPHIE FLUORESCÉINIQUE

L'angiographie du segment antérieur avec fluorescéine a été largement utilisée pour caractériser les sclérites antérieures. Cependant, comme les capillaires de la sclère sont fenestrés, une fuite de la fluorescéine est rapidement observée vers les tissus de l'œil. Lors de sclérite nécrosante, une hypoperfusion du réseau capillaire est observée [12].

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie au vert d'indocyanine du segment antérieur s'est rapidement imposée comme l'examen de choix pour estimer le degré d'inflammation sclérale, permettant de donner un score à l'exsudation présente aux temps tardifs de l'examen [15]. Le vert d'indocyanine étant une grosse molécule qui ne passe pas à travers les capillaires fenestrés situés à l'extérieur de l'œil, seules des lésions importantes du réseau capillaire produisent une exsudation du vert d'indocyanine (fig. 46-7 et 46-8). Une telle exsudation n'est pas observée lors de l'épisclérite mais s'observe uniquement lors de la sclérite (fig. 46-6). Il est intéressant de noter qu'une exsudation est également visible lors de scléromalacie perforante, alors que le patient ne ressent aucune douleur et qu'aucune rougeur n'est visible localement.

EXCLUSION D'UNE ÉTIOLOGIE INFECTIEUSE

L'introduction d'un traitement immunosuppresseur nécessite l'exclusion d'une pathologie infectieuse. Une tuberculose sera recherchée attentivement à l'anamnèse. En cas de suspicion d'exposition à la tuberculose, un test de détection de production d'interféron γ, tel que le *T-SPOT.TB* ou le *QuantiFERON-TB*, est réalisé. Une scléro-uvéite associée à une choroïdite multifocale doit également faire évoquer le diagnostic de tuberculose. La notion d'un traumatisme antérieur peut faire suspecter la présence d'une infection secondaire (bactérienne ou fongique). La biopsie est alors l'examen de choix pour préciser l'étiologie et permettre une culture bactérienne ou fongique. La PCR s'est également révélée un examen utile pour préciser l'étiologie. L'atteinte herpétique est principalement suspectée lors d'une kérato-uvéite granulomateuse associée à une sclérite : une atrophie de l'iris en secteur est visible et signe le diagnostic. L'atteinte sclérale associée est rare puisque la plupart des kérato-uvéites herpétiques se présentent sans sclérite associée. Un traitement d'épreuve de valaciclovir associé à des corticoïdes permet également de voir si une réponse peut être

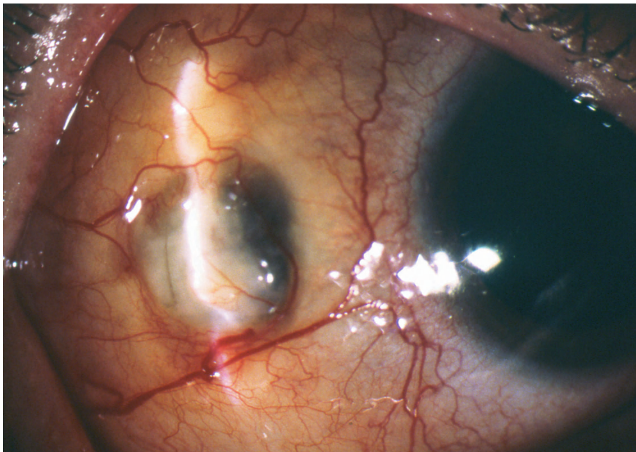


Fig. 46-7 ***Sclérite nécrosante, examen à la lampe à fente.*** *(D'après Yan Guex-Crosier* et al., Ophthalmology, *2003* [15]*. Avec l'autorisation de l'éditeur.)*

Tableau 46-III – Bilan de laboratoire.

Bilan général	NFS VS, protéine C-réactive Électrophorèse des protéines sériques Urée, créatinine, lysozyme, enzyme de conversion ASAT, ALAT, LDH, γGT
Maladies rhumatismales	Anticorps antinucléaires Anticorps anti-ADN natif Complément Facteur rhumatoïde Anticorps anti-citrulline Complexes immuns circulants c-ANCA, p-ANCA Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB
Sérologies	*Borrelia burgdorferi* *Bartonella hensalae* TPHA, VDRL (syphilis) Hépatites B et C VIH
Tuberculose	*T-SPOT.TB* Ou intradermoréaction à la tuberculine (Mantoux)
Examens radiologiques	Cliché du thorax de face et de profil Scanner thoracique Cliché des sinus, éventuellement scanner des orbites

obtenue. La syphilis, une angine à streptocoque ou un rhumatisme articulaire aigu doivent également être recherchés.

RECHERCHE DE MALADIE SYSTÉMIQUE

Une maladie systémique doit être recherchée en priorité devant une sclérite. Une atteinte articulaire inflammatoire ou secondaire à une goutte ou un psoriasis doit également être évoquée. Si nécessaire, un examen complémentaire auprès du médecin généraliste ou du rhumatologue devra être effectué. La présence d'une inflammation en chambre antérieure est plus un signe de gravité que la traduction de la présence d'une maladie systémique [1]. Les principaux examens de laboratoires sont résumés sur le tableau 46-III. Les principales maladies systémiques associées aux sclérites sont énumérées ci-après.

Polyarthrite rhumatoïde

Une polyarthrite rhumatoïde se retrouve dans 20 % à 33 % des cas de sclérite [29, 30]. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 0,62 % à 6,3 % des patients peuvent développer une sclérite au cours de leur existence [30, 31]. Une polyarthrite rhumatoïde est retrouvée chez 38,3 % des patients atteints de kératite périphérique ulcérante [26]. Une association a également été rapportée entre la survenue d'une sclérite et des manifestations de vascularites systémiques sous forme de pleurésie, pneumonie,

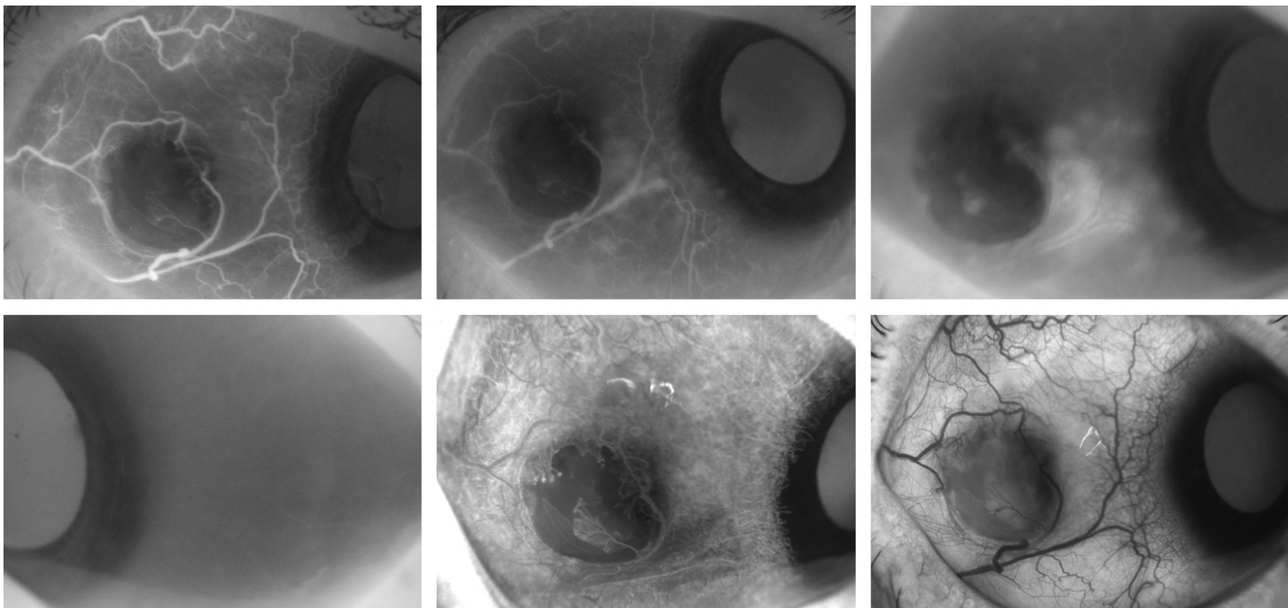
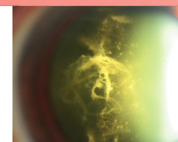


Fig. 46-8 ***Angiographie au vert d'indocyanine lors d'une sclérite nécrosante.*** *Noter l'exsudation du vert d'indocyanine visible sur les angiographies du segment antérieur signant une activité inflammatoire intense.* *(***a., b., c.** *Angiographie au vert d'indocyanine.* **d.** *Œil controlatéral.* **e.** *et* **f.** *Angiographie fluorescéinique.)* *(D'après Yan Guex-Crosier* et al., Ophthalmology, *2003* [15]*. Avec l'autorisation de l'éditeur.)*



péricardite, maladie valvulaire cardiaque, splénomégalie et nodules sous-cutanés [32].

Maladie de Wegener

La maladie de Wegener, ou granulomatose de Wegener, décrite en 1939, est une vascularite granulomateuse touchant les voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que les reins [33]. Avant l'introduction des traitements immunosuppresseurs, une mortalité de plus de 90 % était observée.

Une atteinte orbitaire est retrouvée chez 30 % à 50 % des patients [34]. Il s'agit d'une atteinte inflammatoire des vaisseaux de petite taille et, moins souvent, des vaisseaux de taille moyenne associée à la formation de granulomes. La présence d'ANCA positifs lors de sclérite est un facteur de mauvais pronostic pour la sclérite [35]. Une augmentation des ANCA a également été retrouvée lors de rechutes de la maladie [36, 37].

Polychondrite atrophiante

La polychondrite atrophiante est une maladie rare avec atteinte des cartilages et d'autres tissus composés de glucosaminoglycanes. Il s'agit avant tout des cartilages des oreilles et du nez. Cette maladie est fréquemment associée à une polyarthrite rhumatoïde. Une sclérite, une épisclérite ou une manifestation inflammatoire oculaire est présente jusque dans 50 % des cas [38].

Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie dont la prévalence varie entre dix et cinquante pour 100 000 habitants. L'incidence est d'environ un cas pour 100 000 personnes par année. Elle touche de préférence les femmes (sex-ratio : 3/1). L'*American Rheumatism Association* (ARA) retient onze critères de classification de cette maladie (tableau 46-IV) [39]. Si quatre de ces critères ou plus sont présents simultanément ou successivement, le diagnostic peut être posé. Le sérum contient des anticorps antinucléaires (AAN) et des anticorps anti-ADN. L'incidence de l'atteinte oculaire varie entre 5 % et 52 % selon les études [40, 41]. Bien que les manifestations vasculaires du fond d'œil soient de loin les plus fréquentes, la sclérite est également une maladie qui peut se rencontrer lors du lupus érythémateux disséminé. Les formes de la sclérite évoluent avant tout en fonction de la sévérité de la maladie : de diffuse ou nodulaire dans les phases initiales, elle devient nécrosante dans les formes graves.

Tableau 46-IV – Critères de classification du lupus érythémateux selon l'ARA [39].

1. Éruption malaire
2. Éruption discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcération orale
5. Arthrite
6. Sérosite
7. Atteinte rénale
8. Atteinte neurologique
9. Atteinte hématologique
10. Atteinte immunologique
11. Anticorps antinucléaires

Panartérite noueuse

La panartérite noueuse est une maladie rare associée à une nécrose des vaisseaux de taille moyenne. Elle apparaît généralement au cours de la cinquième décennie. Elle est habituellement associée à des symptômes généraux, tels que malaise, fièvre et perte pondérale. Les symptômes systémiques sont avant tout dictés par l'atteinte secondaire d'organes tels que le rein, avec une insuffisance rénale chronique, une hypertension artérielle, une atteinte digestive, qui se manifeste sous forme de crises douloureuses ou d'infarctus mésentérique, une atteinte musculaire ou une atteinte cérébrale. L'atteinte rénale survient chez 80 % des patients. Le diagnostic reste difficile et nécessite parfois le recours à des biopsies abdominales ou musculaires. Une association avec l'hépatite B est retrouvée dans 15 % des cas [42]. Les lésions ophtalmiques classiquement observées sont avant tout des vasculites rétiniennes ou choroïdiennes et, rarement, des sclérites [38].

Sclérites postérieures et scléro-uvéites postérieures

La sclérite postérieure est une maladie rare puisqu'elle représente moins de 8 % des sclérites [32, 43]. Cette atteinte doit être évoquée en priorité dans le diagnostic différentiel des scléro-uvéites puisque, par définition, la choroïde ou la rétine sont fréquemment atteintes. Les manifestations cliniques particulières de la sclérite postérieure mènent à la considérer comme une entité à part entière. Elle touche principalement des jeunes adultes, plus particulièrement après trente-cinq ans, mais peut également survenir chez des enfants voire des nouveau-nés [44]. Comme pour les sclérites antérieures, cette atteinte est plus fréquente chez les femmes. Une atteinte bilatérale est observée dans 10 % à 33 % des cas [32]. Les symptômes de la sclérite postérieure sont avant tout la douleur, la rougeur et la diminution d'acuité visuelle. Il existe cependant des situations où aucun de ces symptômes n'est présent ou alors un seul, ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. La douleur n'a été observée que chez trois sur neuf patients (douze yeux) reportés par Singh *et al.* [45]. La diminution d'acuité visuelle est un signe de gravité de la maladie et survient avant tout en raison d'un décollement exsudatif rétinien du pôle postérieur, de la présence d'une masse sclérale visible aux ultrasons sur la partie postérieure de l'œil (fig. 46-9) ou d'un œdème maculaire cystoïde. Un gonflement du corps ciliaire avec bascule du cristallin ou la présence d'un décollement exsudatif rétinien du pôle postérieur peuvent provoquer respectivement une myopisation ou une hypermétropisation transitoire. Une ptose ou une exophtalmie sont également fréquemment décrites.

Lors d'atteintes inflammatoires sévères, telles que la maladie de Behçet, une inflammation des artères ciliaires courtes postérieures

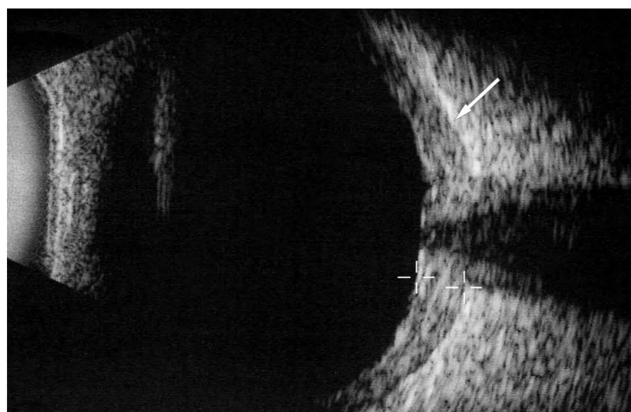


Fig. 46-9 ***Patiente de soixante et un ans présentant une sclérite postérieure.*** *Échographie en mode B montrant un signe du « T » : une ligne de réflexion est visible (flèche) entre le globe oculaire et le tissu orbitaire adjacent. Un épaississement de la rétine, de la choroïde et de la sclère est également visible par rapport à l'œil controlatéral.*

entraîne la formation d'une lésion rétinienne serpigineuse paramaculaire. Une angiographie au vert d'indocyanine permet de localiser le trajet de ces artères et de préciser le degré d'inflammation. Il faudrait dans ce cas parler de panuvéite compliquée de scléro-uvéite postérieure.

Signes cliniques des sclérites postérieures

La reconnaissance des signes cliniques pathognomoniques est essentielle pour établir diagnostic de sclérite postérieure.

Masse choroïdienne au pôle postérieur

La présence d'une masse choroïdienne au pôle postérieur doit faire suspecter le diagnostic différentiel avec une pathologie tumorale, telle qu'un mélanome de la choroïde, un hémangiome choroïdien, une métastase ou un lymphome [46]. Cette masse inflammatoire se caractérise par la présence de plis choroïdiens avec une vascularisation normale de la rétine. Un décollement de rétine exsudatif peut également être observé.

Plis choroïdiens

Les plis choroïdiens sont un signe caractéristique de sclérite postérieure [47-50]. Le diagnostic différentiel des plis choroïdiens est vaste et est résumé dans le tableau 46-V. Des plis choroïdiens peuvent également être observés lors d'un décollement exsudatif lié à une dégénérescence maculaire liée à l'âge [51]. L'image à l'angiographie fluorescéinique donne un aspect typique alternant des lignes hyperfluorescentes et des lignes hypofluorescentes.

Tableau 46-V – Diagnostic différentiel des plis choroïdiens.

Sclérite postérieure
Processus expansif tumoral bénin, malin
Inflammation sclérale postérieure
Dégénérescence maculaire liée à l'âge, membrane néovasculaire
Hypotonie majeure
Hypermétropie forte
Plis choroïdiens idiopathiques

Cyclite annulaire

Le corps ciliaire est également une structure anatomique qui peut s'enflammer lors de la sclérite postérieure (fig. 46-10 et 46-11). La cyclite annulaire est une entité particulière puisqu'elle entraîne un affaissement de la chambre antérieure avec bascule du cristallin vers l'avant, produisant un glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen. Les principales causes de cyclite annulaire sont la tuberculose et la sarcoïdose, mais cette atteinte peut également se rencontrer en réponse à un traitement médicamenteux, comme le topiramate [52].

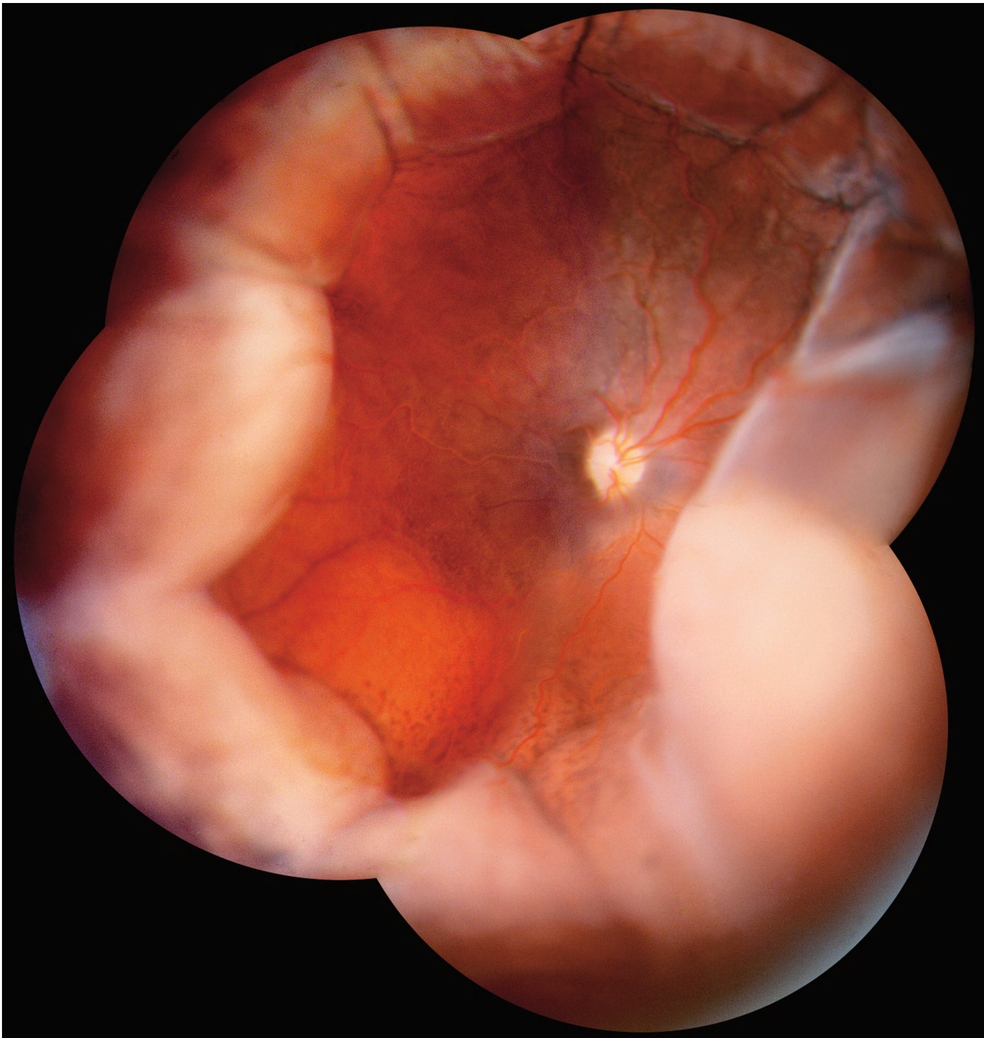
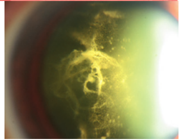


Fig. 46-10 ***Cyclite annulaire.*** *Photomontage révélant une tuméfaction choroïdienne sur 360°.*



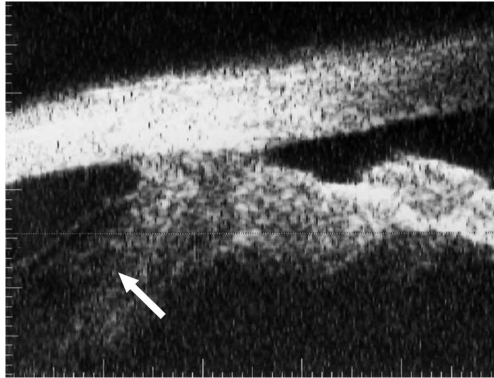


Fig. 46-11 ***Ultrabiomicroscopie montrant une tuméfaction du corps ciliaire.*** *Noter l'aspect caractéristique de l'œdème du corps ciliaire visible aux ultrasons (flèche).*

Œdème maculaire cystoïde

L'œdème maculaire est une complication fréquente de toute pathologie inflammatoire oculaire. Une diminution d'acuité visuelle associée à une sclérite doit faire suspecter sa présence.

Décollement rétinien exsudatif périphérique

Une inflammation oculaire sévère, telle que lors de la sarcoïdose ou de la tuberculose, peut également entraîner le développement d'un décollement périphérique exsudatif.

Traitement des sclérites d'origine auto-immune

TRAITEMENT MÉDICAL

Un traitement à base de collyres est souvent insuffisant pour le traitement des sclérites graves. L'utilisation de corticostéroïdes topiques a permis une résolution dans 47 % des cas atteints de sclérite antérieure non nécrosante et a probablement permis de diminuer la dose totale de traitement systémique [53]. Dans les formes associées à une kérato-uvéite, l'utilisation de corticoïdes topiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être menée avec la plus grande prudence, en raison du risque secondaire de perforation oculaire telle que décrite principalement lors de la chirurgie réfractive ou d'une hypertonie oculaire — toutefois, les sclérites étant des maladies rares, un grand nombre de cas devraient être traités pour prouver cette association [54-56].

Dans les sclérites nécrosantes, un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien seul n'est pas suffisant. Les corticostéroïdes représentent le traitement le plus utilisé en phase initiale des sclérites. Leur utilisation a été proposée soit sous forme orale, 1 mg/kg à 1,5 mg/kg par jour, soit sous forme de bolus de méthylprednisolone dans les formes inflammatoires marquées [57]. Dans les formes fortement inflammatoires, un relais est cependant nécessaire avec des immunosuppresseurs, tels que le cyclophosphamide [58], le méthotrexate [59], la ciclosporine [60] ou le mycophénolate mofétil [61].

L'utilisation de nouveaux traitements tels que les anti-TNFα[62], les nouvelles thérapies de la polyarthrite rhumatoïde telles que le rituximab, l'abatacept ou le tocilizumab, ou de nouvelles molécules vont probablement révolutionner le traitement des sclérites [63]. Cette nouvelle classe de médicaments est utilisée tout particulièrement lors d'uvéites sévères ou de sclérites marquées ne répondant pas aux thérapies conventionnelles [64]. Cependant, l'immunosuppression peut également modifier le tableau clinique de façon considérable. Une immunosuppression sévère, provoquée par un traitement biologique, peut favoriser la progression d'une infection sans provoquer une inflammation significative. Ce phénomène s'observe également lors de stade avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou lors de chimiothérapie agressive (lymphomes).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le recours à un geste chirurgical thérapeutique est rarement nécessaire pour le traitement des sclérites. À l'inverse, un geste chirurgical peut être l'élément déclenchant d'une sclérite sévère (fig. 46-12). Une biopsie ou un recouvrement conjonctival est nécessaire dans 5 % à 10 % des cas [65]. Une greffe autologue est souhaitable dans la mesure du possible. Différents tissus peuvent être utilisés, comprenant classiquement du fascia lata ou du périoste. Différents matériaux synthétiques comme le polytétrafluoroéthylène (Téflon) ont également été utilisés. L'utilisation d'autogreffe sclérale est également un grand avantage pour éviter une réponse inflammatoire marquée observée lors d'homogreffes. La technique chirurgicale est décrite en détail par Foster [65].

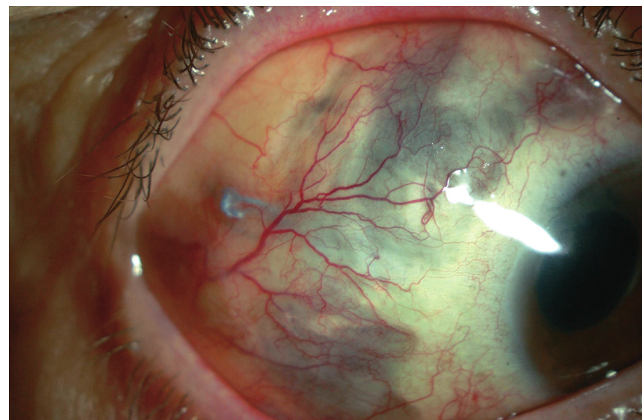


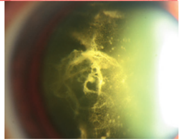
Fig. 46-12 ***Sclérite sévère survenue après cerclage pour décollement de rétine.*** *Noter l'aspect bleuté de la sclère atrophique.*

CONCLUSION

Les sclérites représentent un groupe hétérogène d'atteintes inflammatoires oculaires, potentiellement associées à de nombreuses maladies systémiques infectieuses ou auto-immunes. Une atteinte intraoculaire inflammatoire est un signe de gravité fréquemment observé lors de la sclérite antérieure et encore plus souvent lors de la sclérite postérieure. L'introduction d'un traitement anti-inflammatoire adapté à chaque situation, après avoir exclu une pathologie infectieuse, est une étape essentielle pour mener à la guérison du patient. L'angiographie au vert d'indocyanine fait partie des investigations nécessaires pour permettre de donner un score inflammatoire aux sclérites et permet également de mieux moduler la réponse anti-inflammatoire. Les développements importants récemment obtenus sur le plan thérapeutique, notamment avec l'utilisation croissante des anticorps monoclonaux, vont également modifier de manière radicale la prise en charge thérapeutique des sclérites [52].

Bibliographie

[1] Sainz de la Maza, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997, *104* : 58-63.
[2] Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin *Arthritis Rheum* 2006, *35* : 284-292.
[3] Chen TC, Goldstein DA, Tessler HH *et al*. Scleritis associated with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 328-329.
[4] Dursun D, Akova Y, Yucel E. Myositis and scleritis associated with Behcet's disease: an atypical presentation. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 329-332.
[5] Daniel E, Gangaputra S, Kempen JH *et al.* Recurrent nodular scleritis preceding an adult TINU syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 239-240.
[6] Anshu A, Chee SP. Posterior scleritis and its association with HLA B27 haplotype. *Ophthalmologica* 2007, *221* : 275-278.
[7] Rao V, Gallagher M, Bhat P *et al.* Sensorineural hearing loss in a patient with HLA-B27 sclero-uveitis. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 425.
[8] Hemady R, Sainz de la Maza, Raizman MB *et al.* Six cases of scleritis associated with systemic infection. *Am J Ophthalmol* 1992, *114* : 55-62.
[9] Kattan HM, Pflugfelder SC. Nocardia scleritis. *Am J Ophthalmol* 1990, *110* : 446-447.
[10] Dana MR, Hochman MA, Viana MA *et al*. Ocular manifestations of leprosy in a noninstitutionalized community in the United States. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 626-629.
[11] Kirn TJ, Levy NB, Gosselin JJ *et al*. Peripheral T-cell lymphoma presenting as sclerouveitis. *Cornea* 2007, *26* : 1147-1149.
[12] Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976, *60* : 163-191.
[13] Legmann A, Foster CS. Noninfectious necrotizing scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 1996, *36* : 73-80.
[14] Watson PG. Doyne Memorial Lecture, 1982. The nature and the treatment of scleral inflammation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982, *102* : 257-281.
[15] Guex-Crosier Y, Durig J. Anterior segment indocyanine green angiography in anterior scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1756-1763.
[16] Calthorpe CM, Watson PG, McCartney AC. Posterior scleritis: a clinical and histological survey. *Eye* 1988, *2* : 267-277.
[17] Gabison E, Hoang-Xuan T. Sclérites, épisclérites et autres pathologies. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris) 2008. Chap. 21-210-A-10.
[18] Fourman S. Scleritis after glaucoma filtering surgery with mitomycin C. *Ophthalmology* 1995, *102* : 1569-1571.
[19] Portnoy SL, Franklin RM. Scleritis. *In* : *Retina*. Second edition. Mosby, St. Louis, 1994 : chap. 102.
[20] Nieuwenhuizen J, Watson PG, Emmanouilidis-van der Spek K *et al*. The value of combining anterior segment fluorescein angiography with indocyanine green angiography in scleral inflammation. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1653-1666.
[21] Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res* 2004, *78* : 609-623.
[22] Wilhelmus KR, Grierson I, Watson PG. Histopathologic and clinical associations of scleritis and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1981, *91* : 697-705.
[23] Foster CS, Sainz De La Maza. *Sclera*. Springer Verlag, New York, 1994 : 95-136.
[24] Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P *et al.* Scleritis. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 351-363.
[25] Sainz de la Maza, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994, *101* : 389-396.
[26] Sainz de la Maza, Foster CS, Jabbur NS *et al.* Ocular characteristics and disease associations in scleritis-associated peripheral keratopathy. *Arch Ophthalmol* 2002, *120* : 15-19.
[27] Robin JB, Schanzlin DJ, Verity SM *et al*. Peripheral corneal disorders. *Surv Ophthalmol* 1986, *31* : 1-36.
[28] Fraunfelder FT, Watson PG. Evaluation of eyes enucleated for scleritis. *Br J Ophthalmol* 1976, *60* : 227-230.
[29] Lachmann SM, Hazleman BL, Watson PG. Scleritis and associated disease. *Br Med J* 1978, *1* : 88-90.
[30] McGavin DD, Williamson J, Forrester JV *et al*. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol* 1976, *60* : 192-226.
[31] Jayson MI, Jones DE. Scleritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1971, *30* : 343-347.
[32] Benson WE. Posterior scleritis. *Surv Ophthalmol* 1988, *32* : 297-316.
[33] Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936, *29* : 201-210.
[34] Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1997, *104* : 683-694.
[35] Hoang LT, Lim LL, Vaillant B *et al*. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated active scleritis. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 651-655.
[36] Power WJ, Rodriguez A, Neves RA *et al*. Disease relapse in patients with ocular manifestations of Wegener granulomatosis. *Ophthalmology* 1995, *102* : 154-160.
[37] Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006, *368* : 404-418.
[38] Hakin KN, Watson PG. Systemic associations of scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 1991, *31* : 111-129.
[39] Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al*. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, *25* : 1271-1277.
[40] Dubois E-L, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964, *190* : 104-111.
[41] Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972, *56* : 800-804.
[42] Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997, *350* : 575-580.
[43] Biswas J, Mittal S, Ganesh SK *et al*. Posterior scleritis: clinical profile and imaging characteristics. *Indian J Ophthalmol* 1998, *46* : 195-202.
[44] Woon WH, Stanford MR, Graham EM. Severe idiopathic posterior scleritis in children. Eye 1995 ; 9 (Pt 5) : 570-574.
[45] Singh G, Guthoff R, Foster CS. Observations on long-term follow-up of posterior scleritis. *Am J Ophthalmol* 1986, *101* : 570-575.
[46] Perez-Campagne E, Guex-Crosier Y, Schalenbourg A *et al*. [Giant nodular posterior scleritis compatible with ocular sarcoidosis simulating choroidal melanoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007, *82* : 563-566.
[47] Rootman J, Nugent R. The classification and management of acute orbital pseudotumors. *Ophthalmology* 1982, *89* : 1040-1048.
[48] Benson WE, Shields JA, Tasman W *et al.* Posterior scleritis. A cause of diagnostic confusion. *Arch Ophthalmol* 1979, *97* : 1482-1486.
[49] Singh G. Choroidal folds in posterior scleritis. *Arch Ophthalmol* 1989, *107* : 168-169.
[50] McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S *et al*. Posterior scleritis: clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology* 1999, *106* : 2380-2386.
[51] Menard C, Cohen S-Y, Perrenoud F *et al*. Plis chorio-rétiniens idiopathiques et secondaires. *J Fr Ophtalmol* 1992, *15* : 497-502.
[52] Viet TH, Ravinet E, Schnyder C *et al*. [Blood-brain barrier disruption associated with topiramate-induced angle-closure glaucoma of acute onset.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006, *223* : 425-427.
[53] McMullen M, Kovarik G, Hodge WG. Use of topical steroid therapy in the management of nonnecrotizing anterior scleritis. *Can J Ophthalmol* 1999, *34* : 217-221.
[54] Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001, *99* : 205-210.
[55] Hargrave SL, Jung JC, Fini ME *et al*. Possible role of the vitamin E solubilizer in topical diclofenac on matrix metalloproteinase expression in corneal melting: an analysis of postoperative keratolysis. *Ophthalmology* 2002, *109* : 343-350.



[56] Gabison EE, Chastang P, Menashi S *et al*. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1626-1631.

[57] McCluskey P, Wakefield D. Intravenous pulse methylprednisolone in scleritis. *Arch Ophthalmol* 1987, *105* : 793-797.

[58] Jampol LM, West C, Goldberg MF. Therapy of scleritis with cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 266-271.

[59] Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA *et al*. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992, *99* : 1419-1423.

[60] McCarthy JM, Dubord PJ, Chalmers A *et al*. Cyclosporine A for the treatment of necrotizing scleritis and corneal melting in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992, *19* : 1358-1361.

[61] Sen HN, Suhler EB, Al Khatib SQ *et al*. Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1750-1755.

[62] El Shabrawi Y, Hermann J. Anti-TNF alpha therapy in chronic necrotizing scleritis resistant to standard immunomodulatory therapy in a patient with Wegener's granulomatosis. *Eye* 2005, *19* : 1017-1018.

[63] Smolen JS, Aletaha D, Koeller M *et al*. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007, *370* : 1861-1874.

[64] Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 2007, *27* : 399-413.

[65] Nguyen QD, Foster CS. Scleral patch graft in the management of necrotizing scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 1999, *39* : 109-131.

LES UVÉITES PHACOANTIGÉNIQUES

F. Azan

La libération de protéines cristalliniennes (cristallines) à travers la capsule peut entraîner une réaction immunologique et/ou toxique [1]. Cet événement survient dans les suites d'une intervention de la cataracte ou dans un contexte de traumatisme perforant, voire spontanément par modification de la perméabilité de la capsule.
Devant un tableau inflammatoire postopératoire, il faut cependant toujours éliminer une origine infectieuse.

Clinique

L'uvéite phacoantigénique peut apparaître après une chirurgie de la cataracte. La présence de reliquats de masses cristalliniennes en périphérie du sac capsulaire en est souvent la cause. Il peut aussi s'agir des suites d'une intervention avec rupture capsulaire et chute de cortex ou de fragments de noyau dans le segment postérieur. Le délai d'apparition des signes inflammatoires est de quelques jours. Il peut être de plusieurs mois ou années dans certains cas de chirurgie compliquée avec ou sans implantation.
Le patient se présente avec un œil rouge et douloureux. Il s'agit typiquement d'une uvéite granulomateuse dans les formes traînantes. Il existe un tyndall blanc, parfois avec hypopion [2]. La dilatation peut être limitée par la présence de synéchies postérieures. Il est important de rechercher la persistance de masses cristalliniennes résiduelles périphériques. Elles peuvent être localisées dans un cadran ou se présenter sous forme d'un anneau blanchâtre translucide à l'équateur de la capsule (anneau de Sommering) si la chirurgie est plus ancienne. De fins fragments de cristallin sont parfois visibles dans la cavité vitréenne ou en chambre antérieure ; ils peuvent sédimenter alors comme un hypopion. Dans le vitré, des reliquats cristalliniens sont à rechercher en extrême périphérie inférieure lors de la réalisation du fond d'œil. Il n'y a en revanche pas de réelle hyalite. Un œdème maculaire cystoïde peut venir compliquer cette inflammation chronique.
Il existe un autre tableau clinique dominé par une hypertonie. Les signes inflammatoires passent alors au second plan. Le patient consulte pour des douleurs oculaires récurrentes sur un œil souvent blanc. On note une buée épithéliale associée à un tyndall modéré. Les antécédents de chirurgie de la cataracte et la présence de reliquats cristalliniens orienteront le diagnostic.

Diagnostic différentiel

Dans un contexte d'inflammation post-chirurgie de la cataracte, il faut évoquer une origine infectieuse. Une hyalite plus ou moins dense est toujours associée dans les formes aiguës. Cependant, elle peut être absente lors d'infections chroniques à germes lents (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*). La présence de dépôts blanchâtres derrière l'implant sur la capsule postérieure ou des antécédents récents de laser YAG permettront d'orienter le diagnostic.
Le syndrome toxique du segment antérieur (TASS) [3] est une réaction inflammatoire postopératoire stérile (cf. chapitre 18). Elle est strictement localisée au segment antérieur et débute dans les vingt-quatre premières heures de la chirurgie. Il peut s'agir d'une intervention de la cataracte ou, plus souvent, d'une chirurgie du segment postérieur. Associé à la rougeur et à la douleur, un hypopion peut être présent, ainsi qu'un œdème cornéen. Dans les formes sévères, de la fibrine peut remplir toute la chambre antérieure. Les prélèvements sont toujours négatifs. Le TASS serait secondaire à l'utilisation de substances toxiques utilisées en per-opératoire. Les symptômes régressent rapidement grâce à la corticothérapie avec, parfois, des synéchies postérieures séquellaires.
La sédimentation de cellules fantômes peut être confondue avec un hypopion. On l'observe lors de vitrectomie pour hémorragies intravitréennes anciennes, la chirurgie favorisant alors le passage d'hématies vidées de leur hémoglobine dans la chambre antérieure.

Traitement

Les uvéites phacoantigéniques répondent d'habitude très bien à la corticothérapie locale en collyres ou en injections périoculaires, voire sous forme de bolus intraveineux. Les signes inflammatoires et l'hypertonie régressent rapidement. En absence du traitement de la cause, elles récidiveront à l'arrêt de la corticothérapie.
L'ablation des reliquats cristalliniens permettra la guérison définitive. Un abord par voie antérieure est souvent suffisant, mais une voie postérieure est indispensable en cas de capsule postérieure rompue.
Les avancées techniques de l'intervention de la cataracte et l'instillation systématique de collyres anti-inflammatoires ont contribué à rendre cette pathologie relativement rare.

Bibliographie

[1] Marak GE Jr. Phacoanaphylactic endophthalmitis. Surv Ophthalmol 1992, 36 : 325-339.
[2] Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. Surv Ophthalmol 2001, 46 : 1-18.
[3] Mamalis N et al. Toxic anterior segment syndrome. J Cataract Refract Surg 2006, 32 : 324-333.

Chapitre 47

Pseudo-uvéites non cancéreuses

F. Azan

Certains cas d'inflammations intraoculaires peuvent être d'origine réactionnelle à un phénomène mécanique ou purement circulatoire. Ils se manifestent par une inflammation aspécifique sans caractères évocateurs d'une réaction immunologique ou infectieuse. L'analyse du contexte et l'examen clinique, associés ou non à des examens complémentaires, permettront d'arriver au diagnostic étiologique.

Pseudo-uvéites des décollements de rétine inflammatoires

Un décollement de rétine rhegmatogène est défini par le passage de liquide dans l'espace sous-rétinien à travers une déhiscence rétinienne. Il s'en suit une séparation entre les articles externes des photorécepteurs et les cellules de l'épithélium pigmentaire. Tous les décollements de rétine rhegmatogènes s'accompagnent de signes inflammatoires *a minima*. Ils peuvent parfois faire passer le décollement au second plan et être diagnostiqués à tort comme une uvéite.

Lors d'un décollement de rétine, les rapports anatomiques et cellulaires sont modifiés. Ils sont à l'origine de phénomènes inflammatoires. On retrouve des cellules de l'épithélium pigmentaire dans le vitré (« *tobacco dust* », ou signe de Shafer ; fig. 47-1), qu'il ne faut pas confondre avec un tyndall du vitré. Le « *tobacco dust* » est quasiment pathognomonique de la présence d'une déchirure rétinienne en présence d'un décollement postérieur du vitré. Un passage de macrophages dans le liquide sous-rétinien lors de la création d'un décollement de rétine rhegmatogène a été retrouvé chez le lapin [1]. Des mélanophages peuvent également provenir de la métaplasie de cellules de l'épithélium pigmentaire. L'inflammation qui en résulte est à l'origine d'une augmentation de la perméabilité des capillaires, surtout choroïdiens.

Les décollements de rétine inflammatoires ont quelques particularités communes.

Ils peuvent être chroniques mais parfois aussi récents. L'hyperhémie conjonctivale (fig. 47-2*a*) est associée à des synéchies postérieures, un *flare* de chambre antérieure important (fig. 47-2*b*) par rapport à un tyndall fin, des précipités rétrodescemétiques pigmentés. Une séclusion pupillaire est possible. Le vitré est dense, non optiquement vide, avec présence de grains pigmentés (« *tobacco dust* ») plus qu'un réel tyndall cellulaire vitréen. La rétine est souvent souple et le liquide sous-rétinien clair. Le décollement peut avoir des topographies variées mais il est souvent inférieur, positionnel en cas de décollement chronique : il semble inférieur en position verticale mais s'étend au pôle postérieur en position allongée. Il est plus ou moins bulleux, parfois plan en absence de décollement postérieur du vitré. L'apparition d'un décollement choroïdien est favorisée par l'hypotonie associée à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Celui-ci est localisé dans un ou plusieurs cadrans, périphérique, soulevant l'ora. Il n'est visible parfois qu'au travers de la rétine décollée. La déhiscence, quand elle est retrouvée, est une déchirure à clapet souvent de petite taille. Cela peut aussi être une dialyse à l'ora en cas de traumatisme ancien.

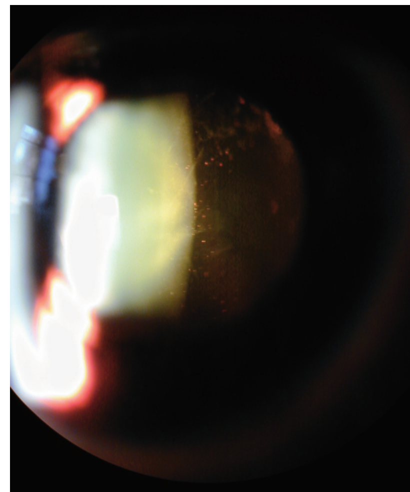


Fig. 47-1 ***« Tobacco dust ».***

Cette inflammation secondaire survenant dans ce type de décollement de rétine semble dissociée de la prolifération vitréorétinienne. En effet, inflammation du segment antérieur et prolifération vitréorétinienne ne sont pas toujours associées dans ces cas. Alors que la prolifération vitréorétinienne est plutôt corrélée à la

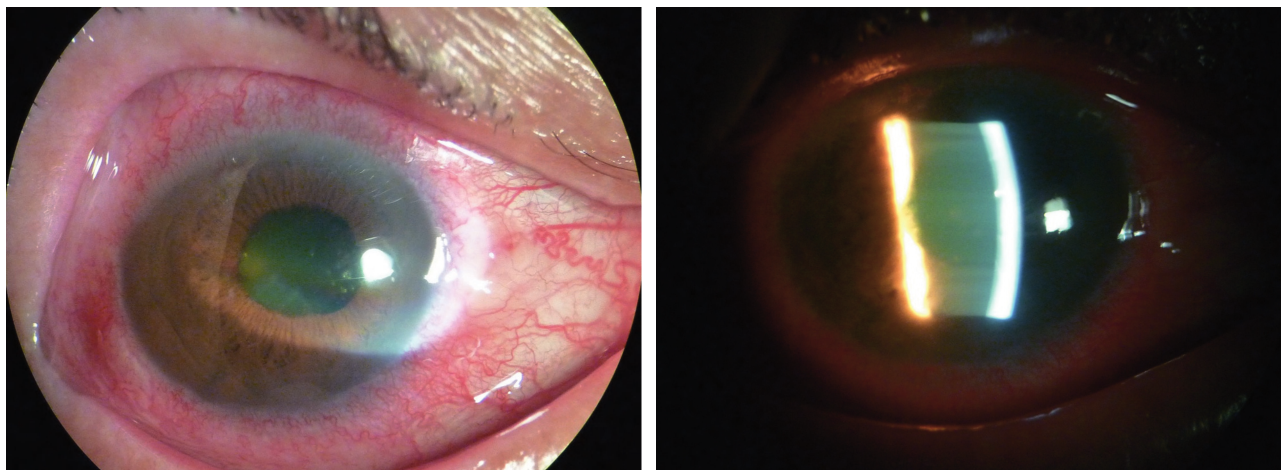


Fig. 47-2 ***Aspects du segment antérieur d'un patient ayant un décollement de rétine inflammatoire.*** **a.** *Hyperhémie conjonctivale, synéchies postérieures, plis descemétiques.* **b.** *Notez le* flare *important.*

grande taille de la ou des déchirures rétiniennes, le décollement de rétine inflammatoire peut se voir avec de très petites déchirures.

Le diagnostic est évoqué lorsque la déchirure est retrouvée et que sa localisation est en accord avec la topographie du décollement de rétine. L'existence de nœuds de prolifération vitréorétinienne sera également évocatrice d'un mécanisme rhegmatogène au décollement, comme la présence de lignes pigmentées de démarcation pour les formes chroniques. Le diagnostic est difficile lorsque la déchirure n'est pas visible. En effet, les conditions de visibilité peuvent être médiocres du fait de l'existence de synéchies postérieures, d'inflammation du segment antérieur, associées ou non à une cataracte. Tout doit être mise en œuvre pour retrouver la déchirure (examen au verre à trois miroirs avec indentation, ophtalmoscopie indirecte, échographie en mode B). Le contexte peut également aider au diagnostic : antécédent de traumatisme ancien (dialyse), chirurgie de la cataracte, laser YAG.

Lors du traitement, on optera souvent pour une chirurgie par voie endoculaire en cas de déhiscence non retrouvée. L'inflammation cédera avec la réapplication de la rétine, ce qui apportera la confirmation finale du diagnostic.

Dans le syndrome de Schwartz [2], qui associe un décollement de rétine, une hypertonie et un tyndall très fin de chambre antérieure, le décollement de rétine est alimenté par une déchirure rétinienne très antérieure, parfois jusqu'en rétine ciliaire [3]. Il existe alors un passage de segments externes des photorécepteurs en chambre antérieure expliquant le tyndall et l'hypertonie par obstruction du trabéculum. L'hypertonie régresse habituellement après chirurgie du décollement de rétine mais peut laisser des amputations séquellaires du champ visuel.

Chez le patient myope fort, un vitré chargé avec nombreux corps flottants (fig. 47-3*a*) peut être pris à tort pour une hyalite en absence de tout phénomène inflammatoire. Associées à une mauvaise visibilité, une atrophie choriorétinienne du pôle postérieur ou des fibres à myéline (fig. 47-3*b*) peuvent donner le change avec un foyer infectieux choriorétinien.

Pseudo-uvéites des corps étrangers intraoculaires méconnus

Les traumatismes avec pénétration d'un corps étranger intraoculaire sont des pathologies graves. La porte d'entrée, de taille

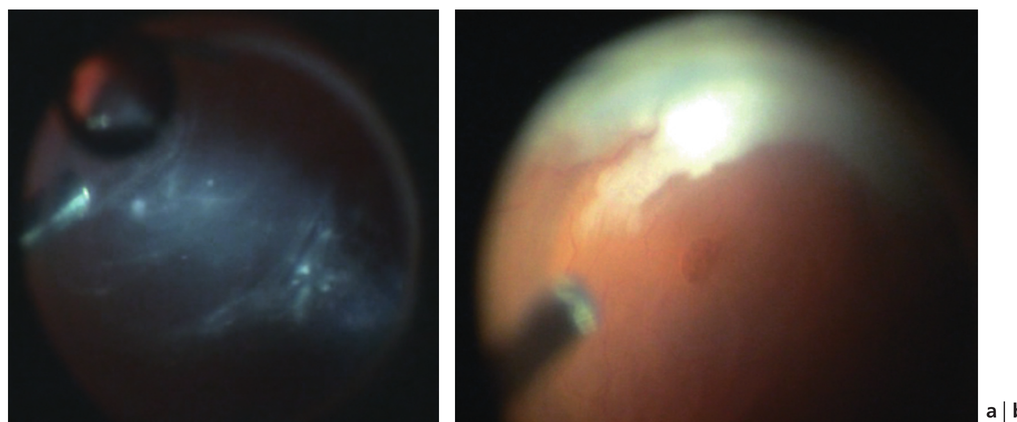
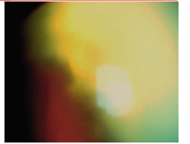


Fig. 47-3 ***Décollement de rétine du myope fort.*** *Vues per-opératoires.* **a.** *Vitré fibrillaire.* **b.** *Décollement de rétine sur trou maculaire et fibres à myéline qui pouvaient faire penser à un foyer rétinien.*



variable, est parfois spontanément coaptée. Le corps étranger peut être localisé dans toutes les structures du globe oculaire, mais avec une prédominance dans le segment postérieur : sur l'iris, dans l'angle iridocornéen, dans le cristallin, dans le sulcus, dans le vitré ou fiché dans la rétine.

À l'examen, on retrouve typiquement la porte d'entrée, cornéenne, limbique, sclérale, plus rarement palpébrale. Le passage à travers les différentes structures oculaires est visible : plaie de l'iris, cataracte en secteur au début, lésion rétinienne avec point d'impact visible avant que l'hémorragie ne diffuse dans le vitré. Le corps étranger doit être recherché à l'examen à la lampe à fente, en gonioscopie et au verre à trois miroirs. Dans le segment postérieur, il est souvent inférieur, par gravité. Un scanner complétera systématiquement le bilan en cas de suspicion de corps étranger intraoculaire. L'échographie est moins sensible pour retrouver et localiser les corps étrangers, mais permet de diagnostiquer un décollement de rétine ou choroïdien associé, voire une discontinuité de la paroi sclérale postérieure.

En cas de petit corps étranger intraoculaire, les symptômes initiaux peuvent être discrets, surtout s'il n'y a pas d'effraction vasculaire et que l'axe visuel reste dégagé. Plus tardivement peuvent apparaître des signes inflammatoires responsables d'une pseudo-uvéite.

La présence d'un corps étranger induit une inflammation par plusieurs mécanismes :

– réaction locale à la présence du corps étranger ;

– toxicité par oxydation pour les corps étrangers métalliques, avec risque de sidérose (fer) ou de chalcose (cuivre) ;

– infections bactériennes ou fongiques (en cas de corps étrangers végétaux) avec endophtalmie aiguë ou chronique.

Certains matériaux inertes entraîneront peu d'inflammation (verre, aluminium…), alors que d'autres peuvent être responsables de tableaux très marqués (végétaux).

La localisation intervient également dans l'intensité de la réaction inflammatoire : elle sera plus intense en cas de corps étranger contre le corps ciliaire plutôt que fiché dans le cristallin.

L'inflammation n'est pas spécifique : hyperhémie, tyndall en chambre antérieure ou vitréen (fig. 47-4), séquelles d'hémorragies intravitréennes avec présence de sang vieilli inférieur, voire tableau d'endophtalmie en cas d'infection microbienne.

L'anamnèse recherchera un comportement à risque (bricolage, utilisation de marteau contre un autre matériel dur…) et l'examen

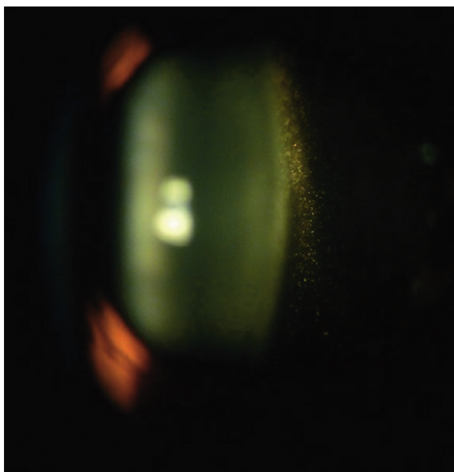


Fig. 47-4 ***Tyndall vitréen après pénétration d'un corps étranger métallique intravitréen.***

clinique sera complété par l'imagerie (scanner et, éventuellement, échographie).

La sidérose complique les corps étrangers en fer. Le fer oxydé de couleur ocre pénètre tous les tissus : la cornée présente une coloration rouille paralimbique, ainsi que l'iris, la capsule antérieure du cristallin et le vitré sous forme de particules brunâtre. Au fond d'œil, on retrouve un aspect de dégénérescence pigmentaire périphérique progressant vers le centre. Il existe une atteinte du champ visuel semblable à celle de la rétinopathie pigmentaire. L'ERG est perturbé précocement : augmentation des ondes a et/ou b puis, rapidement, diminution de leur amplitude voire aplatissement total.

Plus rare, la chalcose chronique est liée à la présence d'un corps étranger intraoculaire contenant du cuivre : anneau cornéen de Kayser-Fleisher profond, coloration verdâtre du cristallin (« fleur de tournesol ») de l'iris et du vitré, avec dépôts de particules brillantes sur la rétine.

L'ablation du corps étranger entraîne la régression des symptômes. Elle peut être délicate en cas de petit corps étranger localisé dans le corps ciliaire ou derrière l'iris.

Pseudo-uvéites post-traumatiques

Un traumatisme peut engendrer une inflammation intraoculaire par plusieurs mécanismes :

– infectieux en cas d'effraction du globe oculaire (plaie) ou de présence d'un corps étranger intraoculaire ;

– immunitaire (ophtalmie sympathique et uvéite phacoantigénique) ;

– lésions tissulaires post-contusives.

Si le contexte permet en général d'orienter facilement le diagnostic, celui-ci sera plus difficile à établir si l'inflammation uvéale passe au premier plan par rapport aux lésions résultant du traumatisme.

Une contusion à globe oculaire fermé peut entraîner une inflammation importante avec *flare* et réaction fibrineuse de toute la chambre antérieure sans autre anomalie évidente à l'examen clinique. Il s'agit d'une manifestation fréquente d'une rupture du sphincter de l'iris. Celle-ci doit être recherchée. Une pupille ovalisée de façon asymétrique avec une petite hémorragie en regard est évocatrice. Une récession de l'angle iridocornéen est souvent associée. Les signes inflammatoires régressent rapidement. Il persiste une atrophie sectorielle de l'iris avec pupille ovale et/ou synéchies postérieures. L'association à une subluxation du cristallin avec iridonésis et/ou à une issue de vitré en chambre antérieure par la zonule peut rétrospectivement orienter vers une étiologie traumatique. Il faudra bien sûr rechercher systématiquement la présence d'un corps étranger intraoculaire.

Pseudo-uvéites des ischémies du segment antérieur

Une ischémie du segment antérieur entraîne un syndrome douloureux associant :

– baisse d'acuité visuelle ;

– œdème de cornée sévère avec plis descemétiques ;
– tyndall de chambre antérieure avec précipités rétrodescemétiques ;
– hypotonie ;
– pupille en semi-mydriase irrégulière.

La plupart des cas sont décrits lors de chirurgies du strabisme avec transposition d'au moins deux muscles. En effet, la désinsertion des muscles droits s'accompagne de la section des artères ciliaires antérieures correspondantes. Le tableau régresse habituellement avec un traitement anti-inflammatoire local et/ou retrait des sutures musculaires.

Chez le patient drépanocytaire, une chirurgie du segment postérieur (indentation, vitrectomie) peut également entraîner ce syndrome [4, 5].

D'autres étiologies peuvent être en cause, comme le « *string syndrome* » en cas d'indentation circulaire trop serrée lors de la chirurgie du décollement de rétine ; une section précoce du cerclage permet de faire régresser le tableau.

Une hypertonie sévère secondaire à un tamponnement interne par gaz pour décollement de rétine peut également s'accompagner d'un tableau d'ischémie du segment antérieur.

Des cas d'ischémies du segment antérieur ont été décrits en cas de sténose carotidienne dans un contexte athéromateux. Il existe alors souvent des hémorragies rétiniennes rondes du pôle postérieur, une dilatation veineuse sans tortuosité, avec parfois une rubéose irienne voire un glaucome néovasculaire.

Amylose

Les amyloses regroupent une famille de maladies caractérisées par des dépôts protéiques insolubles, nommés substance amyloïde, dans la matrice extracellulaire. Elles peuvent être systémiques ou ne toucher que certains tissus ou organes. La nature de ces dépôts est variée : immunoglobulines, apolipoprotéines, transthyrétine (ou préalbumine, synthétisée par le foie)… Dans l'amylose ATTR, ou amylose à transthyrétine, maladie héréditaire et systémique, il existe une atteinte vitréenne [6]. Elle comprend la grande majorité des polyneuropathies amyloïdes familiales, qu'on trouve essentiellement au Portugal, au Japon et en Suède. Les dépôts sont constitués de transthyrétine. Il s'agit d'une forme mutante de transthyrétine dans l'amylose vitréenne. Celle-ci peut être isolée ou associée à une polyneuropathie, voire une atteinte du système nerveux central.

Les opacités vitréennes sont grisâtres ou jaunâtres, en forme de « toile d'araignée » ; elles peuvent être prises à tort pour une hyalite. Des dépôts sur les artérioles peuvent se voir. Lorsque la gêne visuelle est importante, une vitrectomie peut être proposée.

Bibliographie

[1] Johnson NF, Foulds WS. Observations on the retinal pigment epithelium and retinal macrophages in experimental retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 1977, *61* : 564-572.
[2] Schwartz A. Chronic open angle glaucoma secondary to rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1973, *75* : 205-211.
[3] Tanaka S, Takeuchi S, Ideta H. Ultrasound biomicroscopy for detection of breaks and detachment of the ciliary epithelium. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 466-471.
[4] Leen JS, Ratnakaram R, Del Priore LV *et al*. Anterior segment ischemia after vitrectomy in sickle cell disease. *Retina* 2002, *22* : 216-219.
[5] Ryan SJ, Goldberg MF. Anterior segment ischemia following scleral buckling in sickle cell hemoglobinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971, *72* : 35-50.
[6] Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol* 1995, *40* : 173-196.

Chapitre 48

Lymphomes intra-oculaires

L. Kodjikian, S. Pérignon, P. Sève, H. Ghesquières

De façon générale, le lymphome malin est une prolifération maligne de tissus lymphoïdes à partir des organes lymphoïdes secondaires, il correspond à une tumeur du système immunitaire B ou T. Il existe, d'une part, le lymphome hodgkinien, prolifération maligne ganglionnaire caractérisée par la présence de cellules de Sternberg, et, d'autre part, les lymphomes non hodgkiniens, proliférations malignes de cellules à différenciation lymphoïde, à cellules T ou B, ces derniers étant de haut grade ou de bas grade de malignité [1].

Le lymphome oculaire peut affecter différentes couches de l'œil, avec par conséquent une grande variété de manifestations cliniques, posant plus ou moins de difficultés diagnostiques. Ainsi, il existe (fig. 48-1) [1] :

– soit des lymphomes rétiniens — également dénommés lymphomes intra-oculaires primitifs (LIOP) ou lymphomes oculocérébraux primitifs (LOCP) —, avec :
  – plus de 90 % de lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central (LNHSNC) ;
  – moins de 10 % de lymphomes systémiques ;

– soit des lymphomes uvéaux (majoritairement choroïdiens mais aussi possiblement iriens ou ciliaires).

Le lymphome rétinien étant le plus fréquent, il est tout particulièrement développé dans la suite de ce chapitre. Les lymphomes choroïdiens peuvent être primaires, nommés aussi tumeurs lymphoïdes bénignes intra-oculaires, ou secondaires métastatiques, le plus souvent associés à des lymphomes diffus systémiques à grandes cellules B, comme par exemple les lymphomes hodgkiniens, les mycosis fungoïdes, les lymphomes de Burkitt, les myélomes multiples [1] ; ils sont rares et correspondent à une manifestation tardive de la maladie systémique. À l'opposé, le LIOP atteint le vitré et/ou la rétine, en particulier l'espace de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien. Le piège diagnostique est dû d'une part à l'absence d'une masse tumorale bien définie et, d'autre part, à la présentation clinique mimant une uvéite chronique, souvent intermédiaire.

Aussi sont développés ci-après dans une première partie le LIOP/lymphome non hodgkinien du système nerveux central et, dans une seconde partie, les autres types de lymphomes oculaires, particulièrement la maladie de Hodgkin, le lymphome intra-oculaire secondaire systémique et les tumeurs lymphoïdes bénignes intra-oculaires.

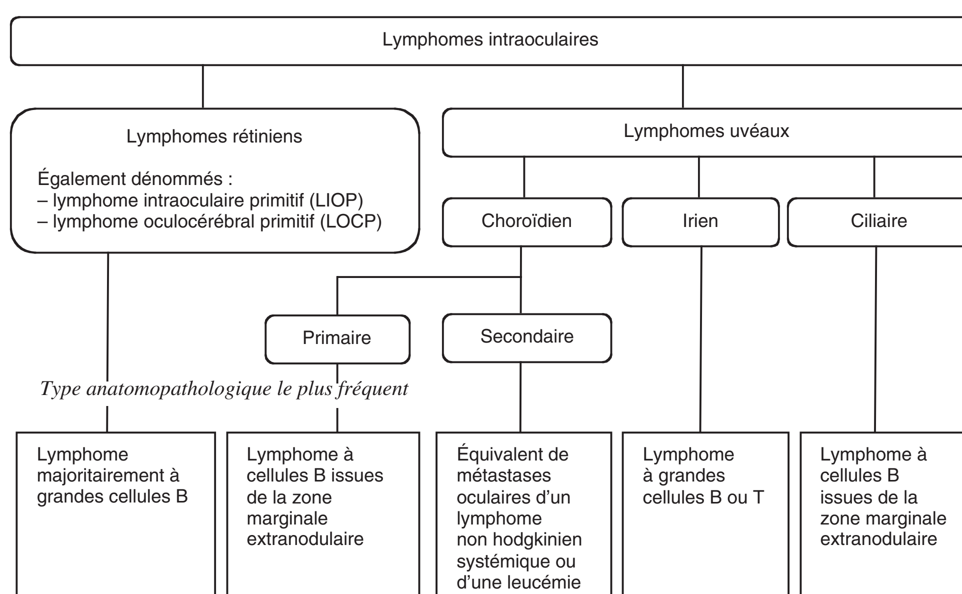


Fig. 48-1 ***Classification des lymphomes oculaires.***

Remerciements au Docteur Pascale Felman et son équipe (service d'hématologie biologique, CHU Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon) et au Professeur Mojgan Devouassoux, au Docteur Monique Salles et leurs équipes (service d'anatomopathologie, CHU Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon).

I – Lymphomes intra-oculaires rétiniens

Cette localisation correspond à la majorité des lymphomes intra-oculaires. Différents synonymes sont usités : lymphome intra-oculaire primitif (LIOP), lymphome primitif intra-oculaire, lymphome oculocérébral primitif (LOCP), lymphome primitif du système nerveux central ou lymphome cérébral primitif (LCP) avec atteinte oculaire, terme le plus largement accepté [2, 3].

Le lymphome intra-oculaire a été décrit dans la littérature pour la première fois par Cooper et Riker en 1951 sous le nom de « *ocular reticulum cell sarcoma* » [4] puis il prit le nom de « *primary reticulum cell sarcoma of the brain* » suite aux études de Freeman et d'Yuile, de par sa ressemblance avec les tumeurs du système lymphatique [5]. Il fut considéré par Rappaport comme un « lymphome histiocytaire » en raison de ses caractéristiques morphologiques, du fait que les cellules réticulaires ou histiocytaires sont pluripotentes et peuvent donner des lymphocytes qui peuvent se différencier [6]. Après la mise en évidence par Luke et Collins d'une population cellulaire principalement formée de lymphocytes malins grâce à la découverte de leurs marqueurs de surface, Henry *et al.* introduisirent en 1974 le terme de « lymphome malin primitif du système nerveux central » après avoir montré la similitude histopathologique d'une série de lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central avec des lymphomes malins extraneuraux [7]. Kaplan *et al.* ont été les premiers à identifier spécifiquement l'infiltration de cellules B dans le vitré des LIOP [8].

Le LIOP est composé de cellules lymphocytaires malignes présentes dans les tissus intra-oculaires, sans infiltration des autres tissus du système nerveux central ni même du liquide cérébrospinal [9]. La plupart du temps, il s'agit de lymphomes de lignée B à grandes cellules et à haut grade de malignité [10, 11], bien que des lymphomes à petites cellules et des lymphomes mixtes à grandes et petites cellules existent aussi. Les LIOP de lignée T sont rares [12-15], puisque seulement environ 2 % des lymphomes primitifs non hodgkiniens du système nerveux central sont composés de cellules T [16]. Ils toucheraient une population plus jeune et plus masculine, tout comme les formes intra-oculaires secondaires [11].

Épidémiologie

Les lymphomes cérébraux primitifs représentent environ 1 % des lymphomes malins non hodgkiniens [17-20], 1 % des tumeurs intracrâniennes [6, 9, 17, 21] et environ 5 % des tumeurs primitives cérébrales [22], soit une incidence de deux à cinq cas par million d'habitants, ce qui représente environ deux cent cinquante cas en France et deux mille cas en Europe. Par définition, leurs localisations sont limitées au système nerveux central, avec des atteintes encéphaliques associées parfois à une atteinte méningée ou intra-oculaire. Cette dernière localisation peut être isolée, avec atteinte vitréenne, de la rétine ou du nerf optique : on parle alors de lymphome intra-oculaire primitif. Ce lymphome est encore plus rare avec, par exemple, seulement une centaine de cas décrits sur trois années aux États-Unis [21]. Les lymphomes cérébraux primitifs et les LIOP correspondent à la même maladie ; il ne s'agit pas d'un lymphome cérébral primitif qui développe des métastases dans l'œil. Le LIOP totalise 0,1 % des tumeurs oculaires [6, 17, 23].

Les lymphomes cérébraux primitifs présentent au diagnostic, dans 15 % à 25 % des cas, une atteinte intra-oculaire associée [24]. Environ 25 % des patients atteints de lymphome cérébral primitif sans atteinte oculaire développeront un LIOP [25], avec une médiane de temps de cinquante-cinq mois (trois mois à cent quarante mois). Pour 37 % à 82 % des patients, le développement intra-oculaire précède l'atteinte du système nerveux central avec une médiane de temps de vingt à vingt-neuf mois (un mois à neuf ans) [3, 9, 10, 21, 26-30]. Ainsi, 50 % à 80 % des patients atteints de LIOP vont présenter un lymphome cérébral dans les mois ou années suivants [31, 32]. La maladie peut rester isolée à l'œil dans environ 20 % des cas [10]. Néanmoins, certains auteurs estiment que le pourcentage de lymphome cérébral après LIOP serait de 100 % si le suivi était suffisamment prolongé. Il est bon de rappeler que la variation des résultats est fonction des moyens diagnostiques et des protocoles thérapeutiques mis en place.

L'incidence des lymphomes cérébraux primitifs et des LIOP a été multipliée par trente en trente ans chez le sujet immunocompétent, sans cause identifiée [33] ; avec en revanche une diminution de la fréquence des lymphomes cérébraux primitifs chez les sujets infectés par le VIH grâce à l'avènement des stratégies antirétrovirales.

La moyenne d'âge des personnes atteintes d'un LIOP est de soixante ans [13, 23, 26-28, 31, 34, 35], avec un âge médian de soixante-trois ans et un écart qui s'échelonne de trois ans à quatre-vingt-dix ans [3, 21, 23]. Ainsi, même si des cas de très jeunes enfants ont été rapportés, il faut retenir que cela reste exceptionnel. L'atteinte féminine est deux fois plus fréquente dans certaines séries [6, 10, 14, 15, 17, 21, 29, 36], tandis que d'autres séries ont rapporté soit une discrète prédominance masculine [2, 25-27, 37] soit aucune prédominance de sexe [11, 24, 35, 38-40]. En ce qui concerne les patients immunodéprimés atteints de sida, 90 % sont des hommes [7]. Aucune prédilection ethnique n'a été mise en évidence chez l'immunocompétent [15, 17].

Étiologie

L'origine et le mode de développement du lymphome primitif du système nerveux central sont encore mal connus. Des chercheurs commencent à mettre au point des modèles animaux qui permettent d'émettre et tester des hypothèses au sujet de questions en suspens depuis longtemps : le parenchyme cérébral et le globe oculaire ne contenant ni tissus lymphatiques, ni tissus lymphoïdes, d'où sont issues les cellules initiant ces lymphomes ? Pourquoi ces cellules restent-elles confinées dans le système nerveux central ? Comment vont-elles d'une structure à une autre ?

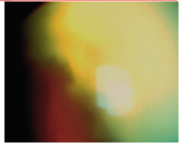
Plusieurs hypothèses sont émises quant à l'origine des lymphome primitifs du système nerveux central.

Il pourrait s'agir de la réactivation de lymphocytes [13, 41] suite à une infection virale du système nerveux central, provoquant ensuite la transformation néoplasique. Cette hypothèse découle de ce qui a été observé chez les patients atteints du sida mais n'a pas eu de confirmation chez l'immunocompétent. Il existe plusieurs virus aux capacités oncogènes :

– l'EBV, virus oncogène et lymphotropique capable de transformer une prolifération polyclonale de lymphocytes B en une population maligne monoclonale ;

– l'HHV-8, lié au sarcome de Kaposi, rapporté dans le lymphome primitif du système nerveux central avec et sans sida mais retrouvé dans un très petit nombre de cas.

Par ailleurs, le génome de *Toxoplasma gondii* a été détecté dans de rares cellules de LIOP, suggérant qu'il serait capable de transformer les cellules B et d'induire leur prolifération [42].



Certains auteurs ont identifié le génome de HHV-8, d'EBV et de *Toxoplasma gondii* dans les lymphocytes malins de patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central, suggérant l'éventuel rôle d'une stimulation antigénique chronique par des organismes infectieux acquis dans le développement du LIOP/lymphome primitif du système nerveux central. Aucune étude n'a pour le moment permis d'affirmer leur rôle et on ne peut éliminer l'hypothèse de la coïncidence, mais cela continue de retenir l'attention et pousse à poursuivre les recherches [25].

Dans le même esprit, certains auteurs ont pensé que la transformation maligne des lymphocytes B pouvait être stimulée par une inflammation, comme dans le cas clinique exposé par Walker *et al.* qui ont diagnostiqué un lymphome à cellules B dans les suites d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [18].

Une autre hypothèse est que les cellules néoplasiques proviendraient de sites ganglionnaires et extraganglionnaires et migreraient à l'œil et au cerveau par voie hématogène [17], parce qu'elles ne seraient capables de se développer que dans l'œil ou le cerveau ou bien encore parce qu'elles porteraient des molécules d'adhérence cellulaire spécifiques pour l'œil ou le cerveau [16, 41] — hypothèses à rapprocher de celles étudiées actuellement dans les modèles murins.

Enfin, la choroïde est normalement un site d'hématopoïèse extramédullaire pendant la vie embryonnaire. Ces cellules hématopoïétiques sont occasionnellement retrouvées dans la choroïde des nouveau-nés normaux. Si les cellules précurseurs restent séquestrées dans la choroïde jusqu'à l'âge adulte, il est possible qu'une transformation maligne de ces cellules se développe sous l'influence d'un phénomène extérieur, pouvant aboutir au développement d'un lymphome intra-oculaire [16].

Caractéristiques cliniques

Dans 30 % des cas, l'atteinte oculaire débute de façon unilatérale, mais la bilatéralisation a lieu dans 61 % à 90 % des cas, un début asymétrique étant souvent la règle [2, 10, 11, 13-15, 17, 24, 25, 31, 34, 35, 43-45]. On ne retrouve pas dans la littérature de notion précise quant au temps séparant l'invasion de chacun des yeux.

Le plus souvent asymptomatiques [37], les patients se plaignent aussi fréquemment d'une baisse d'acuité visuelle indolore avec perception de corps flottants [3, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 26, 29-31, 35, 44, 46], traduction clinique d'un vitré cellulaire, sans ou avec peu de signes externes d'inflammation. Parfois, on peut retrouver une baisse d'acuité visuelle plus sévère, un œil rouge, des douleurs oculaires ou rétro-orbitaires, une photophobie évoquant une uvéite [28]. L'intervalle de temps entre les premiers symptômes et le diagnostic varie de zéro à cent quarante-quatre mois, avec une moyenne de quatre à quarante mois [10-12, 34, 43-45]. De nos jours, le délai serait d'environ quatre à huit mois pour les centres tertiaires spécialisés [37, 43, 46] (quatre mois dans notre série personnelle non publiée). Ces délais raccourcis sont expliqués par un certain nombre de raisons, notamment une meilleure connaissance par les cliniciens et les biologistes de cette pathologie rare, par l'augmentation de l'utilisation des techniques de biopsie oculaire, d'immunohistochimie, d'analyse biochimique et de technique comme la PCR [29]. Ce délai demeure long car, d'une part, le LIOP prend des formes cliniques souvent peu spécifiques — d'où son appartenance à la famille des « *masquerade syndromes* » —, d'autre part, les outils diagnostiques même s'ils s'améliorent restent parfois encore peu informatifs.

La plupart des patients (80 %) consulte pour une uvéite d'étiologie inconnue [10, 43]. La moitié environ des patients a eu au moins un traitement par corticothérapie systémique avant le diagnostic [26, 43]. Celle-ci est souvent responsable de la pauvreté des échantillons en cellules malignes.

SEGMENT ANTÉRIEUR

Dans la majorité des cas, l'atteinte du segment antérieur n'est pas ce qui mène au diagnostic, car généralement l'inflammation est peu marquée [15, 29, 30]. Il existe des signes d'uvéite antérieure dans 25 % à 50 % des cas [10, 11, 43, 47] : tyndall, précipités rétrodescemétiques le plus souvent non granulomateux — mais il a été décrit des cas avec précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » [43]. Ces signes peuvent être inauguraux. Quelques cas de la littérature rapportent un hypopion stérile [48], un hyphéma, une rubéose irienne [17, 28, 35, 48] et des synéchies postérieures exceptionnellement [43]. Bien plus rarement, on observe un œil rouge et douloureux, pouvant être expliqué par :

– un glaucome secondaire par séclusion pupillaire ou fermeture de l'angle, de par le développement de synéchies antérieures inflammatoires, par l'infiltration de l'iris et de l'angle iridocornéen par les lymphocytes tumoraux [28, 35, 47] ;

– une invasion irienne, devant une hétérochromie, un épaississement, un engorgement vasculaire et des nodules d'infiltration blanc crème [47] ;

– le développement de tumeurs épibulbaires, conséquence de l'extériorisation de l'infiltration lymphoïde du corps ciliaire après chirurgie de cataracte ou au niveau de l'orifice de sclérectomie après vitrectomie [7] ;

– un glaucome néovasculaire à cause de lésions ischémiques du segment postérieur [48].

Le glaucome est une des complications ophtalmiques fréquentes du lymphome, de fréquence parfois estimée à plus de 50 % des cas [16, 34, 35, 48]. Un acronyme, GUN (glaucome, uvéite, signes neurologiques), a d'ailleurs été créé. Dans d'autres séries, on le retrouve de façon beaucoup plus exceptionnelle [43]. Il peut être majoré par l'utilisation des stéroïdes [44]. Selon Hoffman *et al.*, il serait l'apanage des lésions oculaires secondaires à un lymphome systémique [11].

SEGMENT POSTÉRIEUR

Les principaux signes cliniques sont les infiltrats sous-rétiniens et l'uvéite intermédiaire.

Infiltrats sous-rétiniens

Pathognomoniques mais présents dans seulement 20 % à 50 % des cas, les infiltrats sous-rétiniens sont des lésions blanchâtres, initialement punctiformes, arrondis ou ovalaires, d'environ 50 µm de diamètre (fig. 48-2 et 48-3) [11, 15, 29, 43, 44, 47, 49]. Ils peuvent être isolés ou multiples et ont tendance à se regrouper avec l'évolution de la maladie [10, 31, 44] sous forme de décollements de l'épithélium pigmentaire solides (fig. 48-2) par l'accumulation de lymphocytes malins entre l'épithélium pigmentaire rétinien et la membrane de Bruch [13, 14, 25, 30, 35, 44, 48, 50]. Parfois, on observe de fines altérations spiculaires de l'épithélium pigmentaire à la surface de ces lésions, signant une localisation rétrorétinienne des infiltrats [50]. Ils peuvent régresser spontanément — le mécanisme de résolution spontanée étant inconnu — et laisser place à des zones atrophiques ou de fibrose [17, 25, 48], pouvant prendre l'aspect d'une choriorétinopathie de type *birdshot* [10, 48, 51] ou d'un syndrome de pseudo-histoplasmose oculaire [52]. Dans de nombreux cas (environ 60 %), on retrouve en revanche des altérations de l'épithélium pigmentaire de la rétine [10, 43]. Il est rare qu'on ne retrouve pas de hyalite associée [26]. Parfois, l'alternance des décollements de l'épithélium



Fig. 48-2 ***Cliché anérythre montrant des décollements de l'épithélium pigmentaire périmaculaires, associés à des infiltrats sous-rétiniens temporaux supérieurs.***

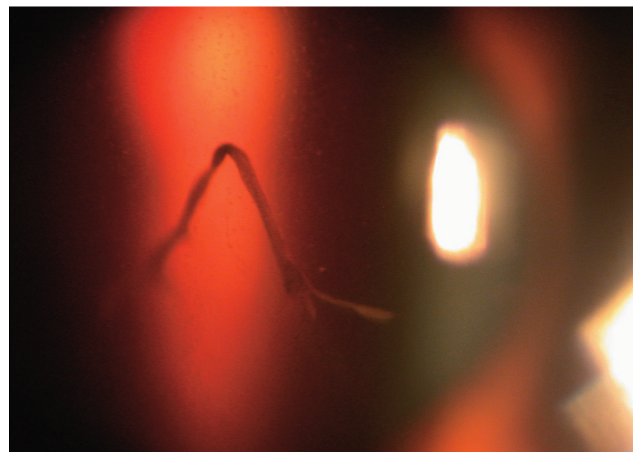


Fig. 48-4 ***Hyalite à gros grains avec amas des cellules lymphomateuses en cylindres vitréens.***

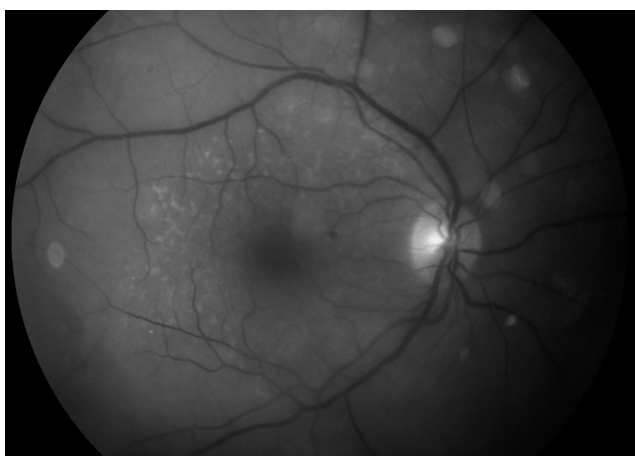


Fig. 48-3 ***Cliché anérythre montrant des infiltrats sous-rétiniens périmaculaires.***

pigmentaire avec les remaniements pigmentaires de la rétine peut donner un aspect, selon Gass, de peau de léopard [52]. Ces exsudats peuvent parfois simuler un MEWDS (*Multiple Evanescent White Dot Spot*) en prenant l'aspect de petits spots blancs punctiformes multifocaux dans les couches externes de la rétine ou dans les couches choroïdiennes superficielles [14, 17, 53]. Dans d'autres cas, les lésions blanches, jaunâtres rétiniennes sont plus étendues et l'infiltration lymphoïde intrarétinienne simule alors un foyer rétinochoroïdien de toxoplasmose oculaire [10, 14, 23, 44, 51], voire une rétinite nécrosante virale [14, 15, 39, 51].

Uvéite intermédiaire

L'uvéite intermédiaire du sujet dit âgé est typiquement (60 % à 86 % des cas) au départ corticosensible puis rapidement corticorésistante ou corticodépendante à forte dose (plus de 20 à 40 mg par jour) [3, 10, 11, 29, 47, 49]. On ne retrouve pas dans la littérature de notion de temps au bout duquel la corticorésistance s'installe. Les cellules vitréennes sont volontiers regroupées en amas, en feuillets ou en cylindres (fig. 48-4). On entend souvent parler de la présence d'une hyalite à gros grains, qui peut s'expliquer par la présence des grands lymphocytes B cancéreux et des macrophages — contrairement aux petits lymphocytes B inflammatoires des uvéites auto-immunes. Les cellules présentes sont des lymphocytes tumoraux, des cellules inflammatoires réactionnelles associées à des débris hémorragiques et des amas opaques d'allure fibrineux, souvent prérétiniens [2, 10, 13, 31, 44, 50], comme des bouquets jaunâtres ou brunâtres immobiles attachés à la hyaloïde postérieure du vitré décollé [30]. Ceci peut empêcher la visibilité des détails du fond d'œil [14], puisqu'elle est souvent dense (1+ : 15 % ; 2+ : 35 % ; 3+ : 50 %) [43]. Il existe d'ailleurs une discordance extrêmement évocatrice du diagnostic de LIOP entre l'intensité de la hyalite et l'acuité visuelle, peu diminuée.

Neuropathie

Des lésions du nerf optique sont possibles avec des œdèmes papillaires, dont l'origine peut être variée :

– en cas d'envahissement du nerf optique : exsudats, vaisseaux dilatés et hémorragies, parfois même étoile maculaire dont il faut faire le diagnostic différentiel avec une autre néoplasie, une infection ou une entité granulomateuse [17, 35] ;

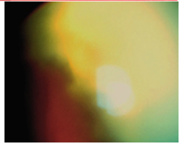
– en cas d'hypertension intracrânienne (HTIC) suite à un foyer lymphocytaire cérébral ;

– en cas d'uvéite hypotensive [2, 44, 45].

Guyr *et al.* ont décrit une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) bilatérale avec occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) bilatérale et occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) unilatérale chez une patiente souffrant d'un lymphome non hodgkinien du système nerveux central avec invasion tumorale de la pie-mère, du nerf optique et des vaisseaux rétiniens. Des tableaux d'atrophie optique sont aussi possibles après la phase œdémateuse [17, 44, 54]. Ces atteintes du nerf optique peuvent être la conséquence d'une infiltration tumorale, d'une radionécrose — plus de 50 Gy avec des fractions de plus de 2 Gy, apparaissant de quatre mois à plusieurs années après radiothérapie externe avec un pic à dix-huit mois —, d'une leucoencéphalite multifocale progressive sur tableau d'immunodépression (controversé), voire d'une toxicité éventuelle des drogues de chimiothérapie, telles que la vincristine [54].

Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires sont marquées par un engainement vasculaire (veine et artère) expliqué par la fréquente disposition périvasculaire des lymphocytes malins [25]. En effet, dans la rétine comme dans le cerveau, les cellules ont tendance à se distribuer de façon périvasculaire, alors que dans l'uvée, elles ont tendance à prendre



une forme plus diffuse, comme des masses placoïdes denses [35]. Ceci peut être responsable d'une ischémie rétinienne avec, au final, un glaucome néovasculaire [17] dû à des occlusions artérielles consécutives à l'infiltration lymphocytaire endothéliale, des vascularites rétiniennes avec ou sans exsudation périvasculaire, des hémorragies rétiniennes focales [10, 14, 25, 31, 35, 45, 55]. Les exsudats et la diffusion fluorescéinique sont modérés initialement pour aller parfois jusqu'à un tableau d'angéite givrée [14].

Autres

Des cas d'œdème maculaire ou rétinien ont été décrits [10, 14, 15, 55]. Enfin, on retrouve des décollements de rétine exsudatifs, parfois totaux [2, 14, 15, 28, 29, 44], qui peuvent révéler une atteinte plus choroïdienne, avec ou sans masse tumorale choroïdienne [14, 27, 29]. Cette dernière est plus souvent associée à un envahissement diffus du segment antérieur (iris et corps ciliaires) [28, 47].

Examens paracliniques

ÉCHOGRAPHIE B

Les renseignements fournis par cet examen sont peu spécifiques. Ursea *et al.* retrouvent des débris vitréens d'échogénicité faible à modérée, avec un décollement postérieur du vitré dans 77 % des cas, un décollement de rétine exsudatif dans 15 % des cas, un épaississement focal ou diffus de la rétine et/ou de la choroïde dans 46 % des cas — les envahissements choroïdiens sont retrouvés dans les lymphomes systémiques et non dans les LIOP —, une tête du nerf optique proéminente ou un nerf optique élargi dans sa portion orbitaire dans 31 % des cas et, enfin, des élevures choroïdorétiniennes dans 23 % des cas [2, 56].

Les lésions blanc-jaune, souvent bilatérales, du lymphome intraoculaire sont souvent peu élevées, avec un contour irrégulier ; leur apparence échographique peut être similaire à un carcinome métastatique de la choroïde [2].

Les élevures sous-rétiniennes plus importantes sont souvent uniques, lisses, hétérogènes et lobulées, ce qui les différencie des lésions plus placoïdes décrites ci-dessus [27].

L'échographie B n'apporte donc que très peu d'aide au diagnostic de LIOP.

ANGIOGRAPHIE

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

Deux types de lésions sont décrits : des zones punctiformes hyperfluorescentes aux temps précoces (*pin points*), diffusant aux séquences tardives, souvent localisées au pôle postérieur, correspondant aux infiltrats lymphocytaires blanchâtres visibles au fond d'œil [10, 13, 35, 48, 50, 57] et d'autres lésions plutôt atrophiques, pouvant être au début muettes puis hyperfluorescentes par effet « fenêtre » sans diffusion [25, 48]. Parfois, le fond d'œil semble normal et les lésions ne sont visibles qu'à l'angiographie à la fluorescéine (environ 5 % des cas) [10, 43].

Cassoux *et al.* recensent des effets « fenêtre » hyperfluorescents punctiformes dans 54,5 % des cas, des lésions hypofluorescentes rondes dans 34 % des cas, des vasculites dans 13,6 % des cas, un œdème papillaire dans 3,7 % des cas, un œdème maculaire cystoïde dans 2,46 % des cas et une angiographie à la fluorescéine normale chez 5 % des sujets [43]. Velez *et al.*, dans la *National Eye Study*, retrouvent des données un peu différentes, avec un œdème papillaire dans 41 % des cas, un œdème maculaire cystoïde dans 21 % des cas, des vasculites dans 4 % des cas et une angiographie à la fluorescéine normale chez 14 % des sujets en présence d'éléments cliniques, ce qui est très important à souligner car la hyalite, en l'absence d'anomalies du segment postérieur, est la principale forme de présentation de la pathologie [49]. Selon Velez *et al.*, les décollements de l'épithélium pigmentaire sont rarement visualisés, alors qu'ils sont considérés comme pathognomoniques de cette maladie (fig. 48-5) [49].

L'atteinte le plus souvent retrouvée est une perturbation au niveau de l'épithélium pigmentaire définie comme des granulations, des mottes (ou des blocages) au niveau de l'épithélium de 50 µm à 500 µm de diamètre, qui diffusent au niveau de l'épithélium pigmentaire dans et en dehors des arcades. Il est possible que ces agrégats de cellules dans l'espace entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire de la rétine soient parfois infracliniques et se présentent à l'angiographie à la fluorescéine comme des granulations. Cet examen permet de voir alors plus précisément et de façon plus organisée les retards de diffusion ou les effets « masque ».

Les cellules tumorales vivantes ne peuvent pas garder la fluorescéine, car leur membrane équivaut à une barrière qui ne laisse pas rentrer le colorant. Ainsi, la présence de ces cellules sous l'épithélium pigmentaire de la rétine provoque un effet « masque » de la fluorescéine choroïdienne [49]. Néanmoins, on observe parfois des hyperfluorescences tardives. En effet, certains infiltrats tumoraux doivent se comporter comme les drusen lipophiles qui peuvent absorber la fluorescéine. Il peut y avoir aussi des effets « fenêtres » par défects de l'épithélium pigmentaire, qui mettent à nu les dépôts. Il est possible que ces infiltrats hyperfluorescents soient des amas de cellules tumorales plus anciennes, de cellules abîmées ou mortes, qui absorbent le colorant. Ces aires de diffusion hyperfluorescentes peuvent donc représenter des aires de résolution tumorale, avec secondairement un remaniement atrophique de l'épithélium pigmentaire de la rétine [49]. Cet aspect pigmenté et atrophique à la fois est souvent décrit comme un fond d'œil en « taches de léopard » (fig. 48-6).

Ceci aide à expliquer l'hétérogénéité des décollements de l'épithélium pigmentaire observés chez ces patients, parfois hypofluorescents, parfois hyperfluorescents, ce qui doit dépendre de la densité de cellules viables dans le décollement : une dense collection de cellules viables donnera une hypofluorescence, une collection de cellules abîmées ou mortes donnera un décollement hyperfluorescent. Il est aussi possible que les décollements de



Fig. 48-5 ***Angiographie à la fluorescéine visualisant des décollements typiques de l'épithélium pigmentaire associés à un effet « fenêtre » hyperfluorescent.***

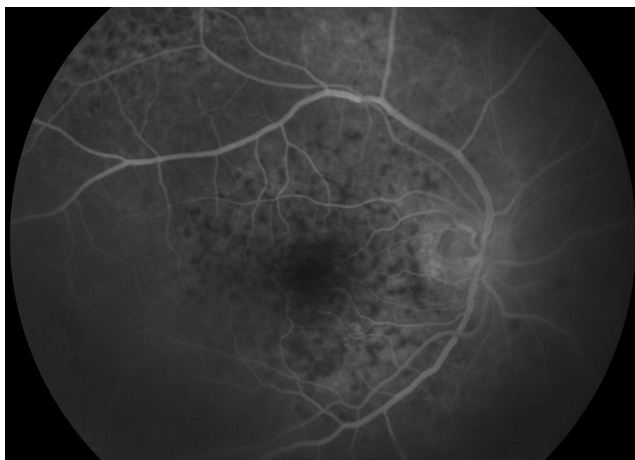


Fig. 48-6 ***Angiographie à la fluorescéine avec un aspect pigmenté et atrophique en « taches de léopard »***

l'épithélium pigmentaire hyperfluorescents soient le fait d'une densité moindre de cellules qui laissent alors de la place au fluide séreux, prenant ainsi l'aspect d'un décollement typique, bien délimité et qui se remplit de colorant au fur et à mesure de l'angiographie [49].

Velez souligne aussi la faible incidence des stigmates inflammatoires, mis à part l'hyperfluorescence de la papille [49]. L'angiographie peut selon lui être une aide pour apprécier les différents stades de la maladie du patient.

Certaines angiographies sont normales. Par conséquent, il ne faut pas éliminer un LIOP devant un examen normal, et toujours se poser l'indication d'une biopsie/vitrectomie.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

Peu d'articles ont été publiés spécifiquement sur cette imagerie dans le cadre d'un LIOP. L'angiographie au vert d'indocyanine peut montrer des lésions hypofluorescentes d'aspect granuleux et en nombre bien moins important que sur l'angiographie à la fluorescéine [48, 57].

Il faut noter qu'une très récente étude associant l'OCT à l'angiographie fluorescéinique et au vert d'indocyanine a montré que les infiltrats sous-rétiniens — hypofluorescents en angiographie et plus nombreux en angiographie à la fluorescéine qu'au vert d'indocyanine — correspondraient à des lésions nodulaires hyper-réflectives dans l'épithélium pigmentaire de la rétine, sans distinction OCT particulière avec les infiltrats retrouvés dans d'autres uvéites [57]. Cette triple association serait quasiment pathognomonique de cette affection, avec une valeur prédictive positive de 89 % et une valeur prédictive négative également élevée de 85 %.

IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'IRM cérébrale est l'examen initial de référence. Les séquences IRM de choix sont les séquences T1 pondérées, T2, FLAIR, avec suppression de la graisse orbitaire [58]. Elle montre des lésions isodenses ou hypodenses en T2 et une prise de contraste intense après injection de gadolinium (fig. 48-7). En cas de contre-indication à l'IRM, il faut réaliser une tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste. En cas de corticothérapie, les lésions peuvent disparaître, correspondant à une « tumeur fantôme », évocatrice de lymphome cérébral primitif mais non pathognomonique. Au diagnostic, environ un tiers des patients présentent des lésions multiples et environ 50 % ont une atteinte des structures cérébrales profondes (noyaux gris centraux, corps calleux, région périventriculaire, cervelet) [59]. Bien sûr, l'IRM ne permet pas de mettre en évidence une infiltration vitréenne ou sous-arachnoïdienne [9]. Enfin, il ne faut pas hésiter à répéter les IRM dans le cadre du suivi du LIOP pour rechercher l'extension encéphalique, si fréquente [11].

BILAN D'EXTENSION DES LYMPHOMES CÉRÉBRAUX PRIMITIFS ET DES LIOP

Il est recommandé de réaliser un bilan d'extension à la recherche d'un lymphome systémique, révélé par un envahissement du système nerveux central, avec une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et une biopsie ostéomédullaire. L'IPCG (*International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group*) recommande la réalisation chez les hommes âgés d'une échographie testiculaire [60]. L'évaluation initiale comprend une sérologie VIH, un dosage des LDH et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale.

L'analyse cytologique du liquide cérébrospinal et le dosage de la protéinorachie sont indispensables. La fréquence de l'atteinte méningée au diagnostic (souvent asymptomatique) est de 8 % à 17 %. On peut être amené dans plus de la moitié des cas à répéter la ponction lombaire, avec 10 ml de liquide cérébrospinal nécessaire à l'analyse cytologique. Comme celles du vitré, ces cellules sont très fragiles, mais on y retrouve moins de débris nécrotiques et de matériel fibrineux, ce qui facilite la reconnais-

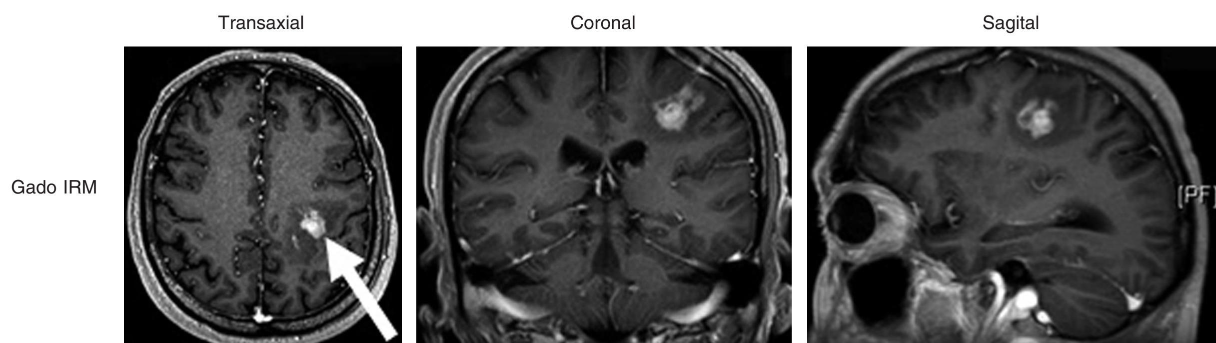
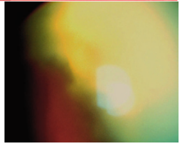


Fig. 48-7 ***IRM montrant une hyperdensité après injection de gadolinium.***



sance des cellules pathologiques. Cela peut expliquer parfois une faible positivité de l'examen cytologique dans le liquide cérébrospinal, mais qui peut être meilleur que celui du vitré. En revanche, moins de cellules sont obtenues, ce qui peut rendre difficile l'immunophénotypage [10]. Le dosage de l'IL-10 et l'IL-6 dans le liquide cérébrospinal peut être informatif [61]. L'étude de Whitcup *et al.* a montré que le risque de trouver des lymphocytes malins dans le liquide cérébrospinal est huit fois plus élevé si le taux d'IL-10 y est supérieur au taux d'IL-6 [61], et que, comme pour le vitré, plus on retrouvait de cellules dans le liquide cérébrospinal et plus on y retrouvait un taux élevé d'IL-10. Malgré tout, Cassoux *et al.* exposent dans leur étude seulement sept positivités de l'IL-10 dans le liquide cérébrospinal de vingt-neuf patients atteints de lymphome primitif du système nerveux central [43]. Si l'envahissement du liquide cérébrospinal n'est pas diagnostiqué et traité, il reste un foyer actif de la maladie qui peut servir de réserve aux cellules malignes et compromettre la survie du patient.

Une atteinte du vitré peut être découverte lors de la prise en charge d'un lymphome cérébral primitif (10 % à 15 %) ou entrer dans le cadre d'un lymphome oculaire primitif. L'examen ophtalmologique spécialisé doit être systématique lors du diagnostic d'un lymphome cérébral primitif. Dans un tiers des cas, l'atteinte oculaire est asymptomatique, ce qui renforce l'intérêt du bilan. Devant des lésions cérébrales profondes difficiles à biopsier chez des patients fragiles, il peut être intéressant de réaliser une vitrectomie diagnostique.

Prélèvements oculaires

STRATÉGIE

Le diagnostic définitif est fondé sur une preuve cytologique. En cas d'atteinte oculaire, si la ponction lombaire avec analyse cytologique du liquide cérébrospinal ne suffit pas, il faut alors discuter un prélèvement intra-oculaire. En revanche, le diagnostic histologique d'un lymphome purement cérébral (sans atteinte intra-oculaire) repose sur une biopsie cérébrale stéréotaxique.

L'intervention chirurgicale à visée d'exérèse est à contre-indiquer et n'a en tout cas aucun rôle thérapeutique.

Avant l'invention de la vitrectomie par la pars plana par Machemer en 1970, la seule solution pour poser le diagnostic était l'énucléation. Celle-ci semblait logique en cas d'impossibilité de recouvrer la vision (acuité visuelle inférieure à « compte les doigts ») ou en cas de douleur intense ; mais elle n'était pas l'idéal pour des patients dont l'acuité visuelle était normale ou capable de récupérer une vue satisfaisante [62]. Ainsi, l'examen du vitré a été employé pour faire le diagnostic de LIOP depuis le milieu des années soixante-dix devant des tableaux initiaux d'uvéite ne s'améliorant pas sous corticoïdes. Des lymphocytes atypiques ont été mis en évidence associés aux LIOP. Ceci a alors permis de modifier la prise en charge thérapeutique, avec l'emploi de la radiothérapie dans cette pathologie à la même époque.

Un algorithme diagnostique personnel est proposé aux lecteurs en figure 48-8.

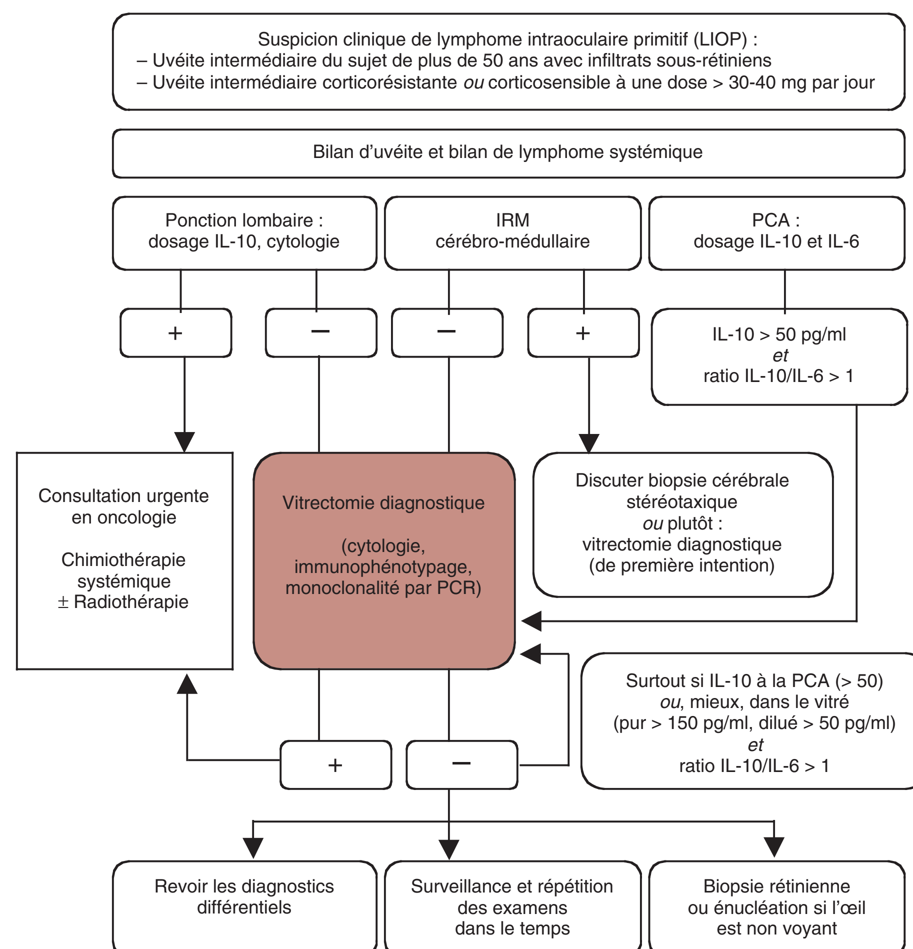


Fig. 48-8 ***Algorithme diagnostique des lymphomes intra-oculaires primitifs.***
LIOP, lymphome intra-oculaire primitif ; PCA, ponction de chambre antérieure.

LYMPHOME INTRA-OCULAIRE PRIMITIF : LES ACTEURS

Interleukines

Les interleukines (IL) sont un groupe de cytokines, ainsi nommées car les premières observations semblaient montrer qu'elles étaient exprimées par les globules blancs (leucocyte d'où « leukine ») en guise de moyen de communication (d'où « inter »). Le terme a été créé en 1979, où il n'existait que deux interleukines connues (IL-1 et IL-2). Il a été découvert par la suite que les interleukines étaient produites par une large variété de tissus et cellules et que, bien que regroupées sous cette terminologie par commodité, elles ne présentent aucune parenté biochimique ni de fonction entre elles. Elles ont été classées par nombre au gré des découvertes. Au début 2006, trente et une cytokines sont connues et dénommées sous l'intitulé IL. La fonction du système immunitaire dépend en grande partie des interleukines et de rares déficiences de certaines d'entre elles ont été décrites, conduisant à des maladies auto-immunes ou des immunodéficiences. Les interleukines étudiées dans les LIOP sont l'IL-10, l'IL-6 et, beaucoup moins fréquemment, l'IL-12.

IL-10

Physiologiquement, elle joue un rôle dans la différenciation, la croissance et la survie des lignées cellulaires lymphoïdes B [25, 48, 51, 63, 64] — notamment quand les cellules sont infectées par le virus EBV, qui stimule les lymphocytes B et la production de grandes quantités d'immunoglobulines [61]. L'IL-10 est une cytokine qui inhibe l'immunité à médiation cellulaire *via* l'inhibition des cytokines Th1, la réduction de l'expression des molécules du CMH de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, l'anergie des lymphocytes T $CD4^+$ et l'inhibition de l'activité cytotoxique des lymphocytes T $CD8^+$ [25].

IL-6

L'IL-6 est une cytokine à fonctions multiples produite par de nombreuses cellules : les lymphocytes B, les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes… Elle joue un rôle dans les mécanismes de défense inflammatoire : on la retrouve en quantité élevée dans le vitré de patient présentant des uvéites non néoplasiques [63, 64] — d'où l'intérêt d'estimer le rapport IL-10/IL-6 en plus du taux d'IL-10 dans le bilan d'une uvéite intermédiaire suspecte. L'IL-6 agit sur les lymphocytes B activés et accroît la production d'immunoglobulines. Elle s'est révélée être le principal facteur impliqué dans la génération des lymphocytes T cytotoxiques. Elle permet l'activation des cellules NK, des hépatocytes et joue un rôle dans l'hématopoïèse et au niveau du système nerveux central dans la génération de la fièvre.

IL-12

L'IL-12 est un facteur de croissance de la lignée T. Elle est impliquée dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée. On en retrouve un taux important dans les uvéites non néoplasiques, corrélé avec le degré de l'inflammation [65].

Chimiokines

Les chimiokines sont une petite famille de protéines chimiotactiques, comme les cytokines, qui jouent un rôle sur la migration des leucocytes des vaisseaux sanguins aux tissus. Récemment, il a été démontré que certains des récepteurs aux chimiokines jouent un rôle important dans la migration et la dissémination des cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques cancéreuses, incluant les leucémies à cellules B et les lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Ces découvertes suggèrent que les cellules malignes peuvent exprimer des récepteurs aux chimiokines et que les chimiokines peuvent jouer un rôle dans le développement des infiltrations et des métastases tumorales [66]. Les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine expriment BLC et SDF-1, deux chimiokines envoyant un message de localisation aux lymphocytes B. Leurs récepteurs respectifs, CXCR5 et CXCR4, sont hautement exprimés par les cellules des lymphomes B et pas par les autres cellules inflammatoires ou les autres cellules retrouvées dans l'œil. Cette découverte peut aider à expliquer la localisation des cellules du LIOP entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire. L'expression de BLC et de SDF-1 dans l'épithélium pigmentaire peut engendrer la migration des cellules lymphomateuses et représente ainsi une des éléments parmi d'autres amorçant la transduction du signal et la transformation en cellules malignes. Cette découverte pourra être à l'origine de nouvelles thérapeutiques préventives et curatives afin de bloquer ce messager dans les LIOP [25, 52, 66].

TECHNIQUES, DOSAGES

PONCTION D'HUMEUR AQUEUSE

La rentabilité du prélèvement d'humeur aqueuse est d'autant plus élevée que le tableau en chambre antérieure est bruyant, notamment lorsqu'il existe un hypopion [46]. L'intérêt réside dans le dosage des interleukines. La cytologie n'est habituellement pas demandée sur l'humeur aqueuse, car la faible activité de chambre antérieure retrouvée dans la majeure partie des LIOP rend cette recherche souvent peu informative. Les quantités d'échantillon à prélever varient de 0,1 ml à 0,5 ml pour l'analyse correcte des interleukines IL-10 et IL-6, analysées par ELISA [25].

Dans l'étude de Cassoux *et al.*, la valeur absolue d'IL-10 chez les patients porteurs de lymphome est en moyenne de 2 206 pg/ml dans le vitré pur et de 543 pg/ml dans l'humeur aqueuse. Au contraire, pour les patients présentant une uvéite, une moyenne à 27 pg/ml dans le vitré et de 22 pg/ml dans l'humeur aqueuse étaient retrouvées [67]. Les valeurs variaient de 3 500 à 8 000 pg/ml dans le vitré (pur) et de 700 à 2 000 pg/ml dans l'humeur aqueuse. Il est à noter que les taux de cytokines sont souvent peu élevés dans les lymphomes à cellules T [61, 67, 68] voire normaux, la relation IL-10 et lymphome à cellules T restant plus incertaine [69]. Les taux de positivité retrouvés dans certains travaux parlent d'un seuil de 50 à 150 pg/ml pour l'humeur aqueuse et 150 à 400 pg/ml pour du vitré pur [43, 63, 67, 70] — cette dernière valeur seuil étant associée à une sensibilité de 80 % et une spécificité de 99 % — et 50 pg/ml pour du vitré dilué.

Des seuils de *150 pg/ml d'IL-10 pour le vitré pur et de 50 pg/ml d'IL-10 pour le vitré dilué et l'humeur aqueuse* seraient acceptables et éviteraient les faux négatifs.

La mesure d'IL-10 dans le vitré pur est considérée comme une aide importante au diagnostic de LIOP [70]. Dans notre série personnelle de neuf patients, nos taux médians dans le vitré pur sont entre 200 et 350 pg/ml, ce qui nous rend enclins à choisir le taux de 150 pg/ml plutôt que 400 pg/ml comme valeur seuil. Diminuer la valeur des seuils augmente la sensibilité mais diminue la spécificité de l'examen [67].

Il faut également analyser le ratio IL-10/IL-6. Des taux élevés d'IL-10 et un *rapport IL-10/IL-6 supérieur à 1* sont en faveur d'un LIOP selon Whitcup *et al.* [10, 65]. Un ratio de 1 aurait une sensibilité de 74,3 % et une spécificité de 75 % [21, 64, 71]. Deux études montrent qu'un rapport élevé IL-10/IL-6 ou IL-10/IL-12 n'est pas systématiquement associé à un LIOP [70, 72]. Par exemple, Akpek *et*



al. retrouvent sur dix-huit vitrectomies pour uvéites non lymphomateuses un rapport IL-10/IL-6 supérieur à 1 dans quatre cas et IL-10/IL-12 supérieur à 1 dans huit cas sur quatorze. Ces rapports étaient inférieurs à 1 (IL-10/IL-12) pour un cas sur quatre de lymphomes.

En conclusion, si le dosage des cytokines est une aide certaine au diagnostic, il existe toutefois de nombreux faux positifs et quelques faux négatifs qui limitent l'interprétation de l'examen.

Enfin, une étude est en cours dans notre service pour analyser l'apport du dosage répété des cytokines dans l'humeur aqueuse dans le suivi post-thérapeutique de nos patients. Les patients en rémission ont un taux d'IL-10 dans l'humeur aqueuse inférieur à 5 pg/ml avec un rapport IL-10/IL-6 inférieur à 1. Un de nos patients a présenté une récidive clinique associée à une élévation de son taux d'IL-10, uniquement dans l'œil qui semblait cliniquement rechuter. Ces deux critères ont fait avancer la réalisation d'une IRM cérébrale de contrôle, qui a permis de mettre en évidence une atteinte encéphalique concomitante. Après avoir traité cette récidive, le taux d'IL-10 s'est normalisé. Ainsi, nous croyons que la mesure de l'IL-10 peut aussi être utilisée pour le suivi de l'efficacité du traitement [36, 51, 69]. Cette notion est mentionnée dans quelques articles sans que pour autant une étude complète soit parue sur le sujet : des travaux supplémentaires sont nécessaires pour valider cette approche.

VITRECTOMIE

La vitrectomie correspond à une biopsie de vitré. Sa rentabilité diagnostique varie selon les études de 25 % à 95 % [10, 11, 13, 26, 44-46] avec, dans les études les plus récentes, des résultats de plus en plus favorables en raison de l'amélioration des techniques de prélèvement, de préparation cellulaire et des techniques biologiques de diagnostic. De façon plus générale, devant un tableau d'uvéite, la même disparité se retrouve, avec un taux de diagnostic après vitrectomie s'échelonnant de 14,3 % à 61,5 % selon les études, variant en fonction des patients inclus, des techniques chirurgicales, des tests utilisés pour l'analyse de l'échantillon de vitré, et de la durée du suivi [36, 73]. La vitrectomie est le geste clef dans la discrimination entre uvéite et lymphome intra-oculaire.

La technique de réalisation est variable selon les chirurgiens. Pour notre part, nous préconisons un abord à trois voies avec prélèvement de 1 à 3 cm^3 de vitré pur par une seringue reliée au vitréotome, suivi d'un prélèvement de 20 cm^3 de vitré dilué et de la cassette de vitrectomie [31, 52, 74]. La seringue de vitré pur est utilisée pour l'analyse cytologique et le dosage des IL-10 et IL-6. La seringue de vitré dilué est utilisée pour l'analyse cytologique et le dosage des IL-10 et IL-6, mais aussi pour une éventuelle recherche bactériologique (bactériologie standard et mycobactéries), virologique, parasitologique, mycologique. Enfin, une partie est congelée pour une éventuelle analyse ultérieure. *A priori*, il est possible d'utiliser un vitréotome 20, 23 ou 25 gauges. La taille de l'orifice et le niveau de coupe ne semblent pas affecter la préservation cytomorphologique des cellules tumorales et donc le diagnostic [73]. Conlon *et al.* viennent de montrer par une étude sur des yeux de lapin que la vitrectomie ne cause pas plus de dégradation cellulaire qu'une simple aspiration à l'aiguille et permet de prendre une quantité plus importante de matériel qu'à l'aiguille dans une pathologie où les cellules malignes sont parfois rares et, surtout, très fragiles [40]. L'idéal serait même d'arrêter la coupe lors de l'aspiration du vitré pur, sans bien sûr ouvrir l'infusion, ou bien d'extraire plus de vitré pur grâce à l'administration simultanée de perfluorocarbone liquide [52, 73].

La vitrectomie a pour avantage d'améliorer l'acuité visuelle, de permettre une meilleure visualisation des lésions rétiniennes, de prélever une plus grande quantité de vitré pour les diverses analyses [24] et d'éviter les tractions rétinovitréennes [16, 26, 40]. Ce dernier argument en fait la technique la plus utilisée par rapport à la ponction du vitré à l'aiguille fine, car les examens réalisés sur le vitré sont nombreux et nécessitent une grande quantité de vitré et le plus possible de cellules pathologiques. La vitrectomie reste néanmoins un geste invasif : elle n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique. Cassoux *et al.* posent l'indication d'une vitrectomie si le taux d'IL-10 est supérieur à 50 pg/ml dans l'humeur aqueuse pure et s'il n'existe pas de lésion cérébrale [67]. D'autres envisagent sa réalisation lorsque le vitré est très dense et l'acuité visuelle limitée [7].

Environ 40 % des vitrectomies n'aboutissent pas au diagnostic (moins de 30 % dans notre série personnelle) [30]. Il existe notamment un nombre important de faux négatifs : environ 30 % après l'examen d'un premier échantillon de vitré, ce qui peut être corrigé par une nouvelle biopsie [10]. Dans 50 % des cas environ, une seconde vitrectomie sur le même œil ou sur l'œil adelphe s'avère nécessaire [12, 36]. Dans notre série, ce pourcentage de seconde vitrectomie est largement plus faible, puisque seulement une patiente l'a nécessitée, la première ayant été réalisée de façon trop rapprochée par rapport aux bolus de corticoïdes prescrits. Sur une série personnelle de sept vitrectomies diagnostiques réalisées par le professeur Kodjikian devant une suspicion de LIOP, cinq ont confirmé le diagnostic, une a révélé une toxoplasmose et une n'a pas été contributive, la patiente se révélant finalement être porteuse d'une sarcoïdose. Les faux négatifs sont dus à une faible concentration de cellules dans l'aspirat, une mauvaise manipulation des échantillons vitréens, une interprétation cytologique incorrecte du spécimen, la présence de cellules et de débris inflammatoires (lymphocytes réactionnels et macrophages), l'usage de corticostéroïdes systémiques (action cytolytique sur les lymphocytes malins du lymphome non hodgkinien du système nerveux central) et, peut-être, au mécanisme de coupe du vitréotome ou la solution salée d'irrigation [10, 12, 14, 45, 50]. Ainsi, Whitcup conseille de placer 3 ml de milieu de culture dans la seringue avant aspiration pour maximaliser la viabilité cellulaire [16, 24, 52, 56] : il faut aspirer le premier millilitre d'échantillon vitréen dans une seringue de 10 ml contenant 3 ml de milieu de culture cellulaire (RPMI-1640) enrichi à 10 % de sérum bovin fœtal et l'envoyer directement au laboratoire de cytologie pour analyse [10]. Le milieu de culture avec sérum de veau fœtal augmente la viabilité et la survie des cellules malignes par rapport aux solutions salines [75]. Coupland *et al.* recommandent l'utilisation d'un milieu fixateur de type HOPE (*HEPES-glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect*), afin de faciliter le transport de l'échantillon, d'essayer de préserver la cytomorphologie, l'immunoréactivité et l'ADN des cellules [76] — avec une aussi bonne conservation de la cellularité, un nombre de cellules anormales identiques, un taux de conservation de la chromatine et des nucléoles identiques à la technique habituelle de non-fixation et de transport rapide pour les analyses ultérieures. Même en présence d'un milieu de conservation efficace, la clef d'une analyse qui peut réussir est un transport rapide du spécimen non fixé chez un cytologiste expérimenté, associé à une équipe prévenue et coordonnée pour recevoir le prélèvement [6, 45, 69, 77]. Ainsi, dans notre service, le vitré est traité pour l'analyse cytologique systématiquement en moins de cinq à dix minutes après son extraction, le délai classique d'une heure [52] nous semblant dans notre expérience beaucoup trop long.

Cassoux *et al.* proposent en cas de première vitrectomie « blanche » mais révélant un taux d'IL-10 supérieur à 400 pg/ml sur vitré pur de refaire une vitrectomie, voire une biopsie de rétine [67].

BIOPSIES RÉTINOCHOROÏDIENNES

Si la biopsie de vitré ne retrouve pas de cellules malignes — souvent dans les cas où il y a peu de cellules dans le vitré, où le

lymphome est plutôt sous-rétinien avec des infiltrats rétiniens ou sous-rétiniens —, la biopsie de rétine, de choroïde ou l'aspiration de matériel sous-rétinien peuvent être indiquées [6, 26, 45]. Différentes techniques sont décrites [45], distinguant les voies endoculaires et les voies externes. Les approches intra-oculaires par rétinotomie-aspiration ou biopsie de matériel rétinien ou sous-rétinien seraient les plus adaptées, en permettant un plus grand apport de cellules sans trop altérer la morphologie cellulaire [14, 27, 36, 77].

La biopsie rétinienne peut se faire par aspiration à l'aiguille fine. Elle est utilisée quand l'épaisseur choriorétinienne le permet et que la vitrectomie n'a pas fait le diagnostic. La lésion sélectionnée doit mesurer 1,5 mm d'épaisseur ou plus afin d'éviter une pénétration choroïdienne. Cette technique a comme avantage par rapport à la vitrectomie simple de rapporter plus de cellules viables [56]. La biopsie rétinochoroïdienne transvitréenne s'obtient aussi par vitrectomie par la pars plana à trois voies. On réalise une endodiathermie sur l'aire de rétine intéressée puis, avec les ciseaux intra-oculaires, on effectue une rétinotomie au sein de cette zone. Le tissu rétinien choisi est brouté ou aspiré par le vitréotome [78] connecté à une seringue ou une aiguille de 27 gauges ou une canule d'extrusion de silicone [52]. Ensuite, une nouvelle photocoagulation des berges de la rétinotomie, plus ou moins associée à une injection de gaz pour prévenir les décollements de rétine rhegmatogènes, est réalisée [27, 79].

La biopsie trans-sclérale choroïdienne est utilisée quand les autres techniques diagnostiques ont failli, dans les cas difficiles et non dans les cas où des techniques moins invasives sont utilisables, surtout dans les cas de lymphome choroïdien donc plutôt d'origine systémique avec décollement de rétine exsudatif associé. Elle nécessite le maintien d'une hypotension artérielle avec une systolique comprise entre 40 et 70 mm Hg. Elle est similaire à une technique de sclérectomie partielle lamellaire utilisée pour la biopsie-excision de tumeur intra-oculaire, mais avec un volet plus petit. C'est une technique difficile, aux nombreuses et potentiellement sévères complications, qui requiert un chirurgien expérimenté [80].

Pour ces biopsies plus tissulaires, on sépare en trois fragments le prélèvement : un tiers est fixé pour les examens de routine histopathologiques, incluant les examens sous microscopie électronique, un autre tiers est congelé pour la découpe et utilisé pour l'immunopathologie et la caractérisation moléculaire, le dernier tiers est envoyé en culture virale et d'autres micro-organismes [50, 62]. Parfois, la portion de rétine est trop petite et fragile pour être séparée en trois : elle est alors congelée dans son ensemble pour faciliter la découpe et envoyée en histologie de routine, immunohistochimie et analyse moléculaire [62, 69].

En cas de négativité, les autres types de prélèvements oculaires dans un contexte de lymphome comprennent la biopsie irienne en cas de masse voire l'énucléation si l'œil est non voyant [10, 56, 59].

Techniques de diagnostic biologique

Le diagnostic de certitude, lui seul autorisant la mise en route d'un traitement, repose sur la visualisation de cellules lymphomateuses dans les prélèvements oculaires. Cette attitude est classique pour tous les oncologues, mais ne l'est pas pour l'oncologue ophtalmologiste, habitué à traiter depuis des dizaines d'années les mélanomes uvéaux sans preuve cytologique ou histologique.

ÉTUDE CYTOMORPHOLOGIQUE

L'analyse cytologique est la technique de référence pour le diagnostic des LIOP, c'est la seule théoriquement formelle. Les cellules malignes sont extrêmement fragiles et commencent à se lyser et à changer de morphologie dès les premières minutes suivant le prélèvement (la vitrectomie), ce qui les rend non analysables. Pour limiter la lyse cellulaire, d'une part il faut, au bloc opératoire, mettre l'échantillon dans un milieu de culture adapté à la survie cellulaire (sérum de veau fœtal dans notre équipe, cf. *supra*) et, d'autre part, il faut qu'il soit envoyé en hématologie le plus rapidement possible. Le délai classique d'une heure [52, 63] avant prise en charge de l'échantillon pour qu'il soit encore valable nous semble bien trop long et serait beaucoup plus court dans notre expérience. Ainsi, au CHU de la Croix-Rousse à Lyon, nous envoyons le prélèvement dans les cinq minutes au service d'anatomopathologie, préalablement prévenu, qui analyse le prélèvement selon les consignes du service d'hématologie, qui reçoit secondairement les divers échantillons traités. La lecture par un hématologiste entraîné semble réellement indispensable pour augmenter la sensibilité diagnostique de cette méthode et arriver à isoler quelques cellules malignes par lame [63].

Plusieurs techniques de préparation sont utilisées : la filtration vitréenne, la *celloidin bag technique* et la préparation cytospine. Les deux premières techniques fixent l'échantillon dans l'alcool avant centrifugation, la dernière, qui est aussi la plus usitée, ne fixe pas le vitré pour une meilleure préservation des qualités cytomorphologiques et immunoréactives des cellules. Dans la technique du filtre, le prélèvement de vitré non fixé frais est filtré à travers un filtre Millipore en utilisant une pression négative, puis le filtrat est fixé dans l'alcool à 95 % pour éviter une trop rapide dégradation cellulaire [16]. Dans la *celloidin bag technique*, l'échantillon est mélangé à de la celloïdine, puis mis en centrifugation. Le surnageant (« *bag* ») est ensuite extrait du tube puis inclus dans la paraffine et sectionné. Cela permettrait une meilleure préservation de l'organisation des tissus par rapport à la centrifugation simple — mais les éléments cellulaires semblent plus facilement analysables avec cytocentrifugation simple, où la technique est d'ailleurs beaucoup plus courte [16]. La technique de préparation cytospine consiste à centrifuger à 500 tours par minute pendant cinq minutes l'échantillon non fixé. Le concentré cellulaire est soit séché à l'air soit fixé dans le liquide de Clark, puis étudié avec des colorants conventionnels [76]. Cette technique est supérieure à la technique du filtre pour la préservation à long terme des cellules, avec 42 % de cytologies interprétables *versus* 22 % [16, 36]. Quelle que soit la technique, une part de l'échantillon est fixée dans un bloc de paraffine, pour être ensuite découpé en section en vue de l'analyse morphologique et immunohistochimique [16].

Les cellules malignes sont de grandes cellules pléomorphes, au cytoplasme peu abondant et basophile, au noyau rond ou ovalaire hyperchromatique, avec un ou plusieurs nucléoles proéminents, des plis de l'enveloppe nucléaire et des inclusions intranucléaires [10, 12-14, 24, 25, 35, 56] (fig. 48-9). L'enveloppe nucléaire peut montrer comme des projections en doigts et un contour irrégulier [16]. Les mitoses sont peu nombreuses [13, 52, 69]. La chromatine est grossière et peu cohésive [52]. La plupart du temps, les lymphocytes anormaux sont diagnostiqués sur leur taille (deux à quatre fois plus grand qu'un lymphocyte mature dans tous les cas) et sur des nucléoles proéminents dans 92 % des cas [52].

Plusieurs travaux étudient la sensibilité diagnostique de l'analyse cytologique, qui varie de 31 % à 64 % [6, 24, 34]. Les disparités de sensibilité de cet examen sont en partie expliquées par l'expérience du cytologiste dans les pathologies lymphomateuses et la préparation des échantillons pour les examens. Une difficulté supplémentaire vient de la possibilité, rare, de lymphome à

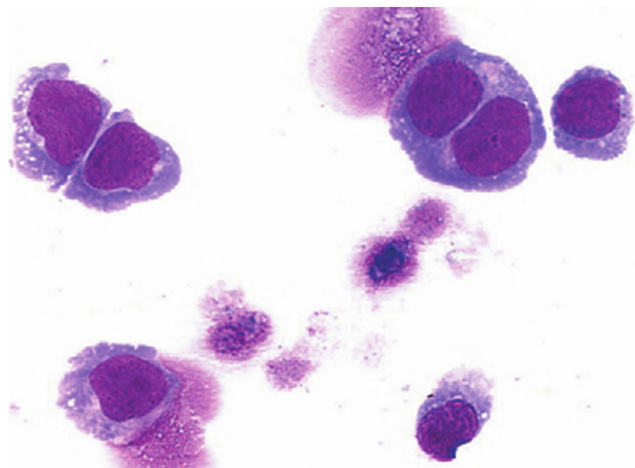


Fig. 48-9 ***Cytologie vitréenne d'un patient porteur d'un lymphome intra-oculaire primitif*** *(coloration au May-Grünewald-Giemsa).*
(Collection de P. Felman, centre hospitalier Lyon Sud.)

cellules T [11]. Enfin, la corticothérapie est pourvoyeuse de faux négatifs, du fait qu'elle provoque la lyse cellulaire — dans un premier temps seulement puisque, très vite, le LIOP devient corticorésistant.

Aussi d'autres outils ont-ils été développés afin d'augmenter la sensibilité diagnostique.

IMMUNOPHÉNOTYPAGE OU IMMUNOHISTOCHIMIE

L'immunophénotypage par immunohistochimie consiste à rechercher une population monoclonale de lymphocytes tumoraux (principalement B), à l'aide d'anticorps anti-chaînes légères (κ ou λ) des immunoglobulines. La monoclonalité est affirmée essentiellement par la prédominance anormale (d'au moins 90 %) d'une des deux chaînes légères, car la majorité des LIOP de lignée B présente une restriction des chaînes légères, principalement λ [47, 77]. Il existe d'autres marques de clonalité [36]. Le diagnostic de monoclonalité par immunophénotypie est plus difficile pour les lymphocytes T, qui n'ont pas de marqueurs équivalents aux chaînes κ/λ. Une augmentation du ratio CD4/CD8 (normale : 2/1) peut suggérer une maladie lymphoproliférative, mais cela est bien plus fréquent dans les atteintes du sang périphérique que dans les atteintes tissulaires. D'autres indications suggérant la clonalité sont la présence d'un immunophénotype anormal dans une large proportion de cellules, comme la perte d'un antigène pan-T ou la coexpression de CD4 et CD8 [16, 36].

L'inconvénient majeur de cette technique est le besoin d'une quantité assez conséquente de cellules pour être interprétable. Elle représente un outil complémentaire aux autres techniques. Dans l'étude de Davis *et al.*, la cytométrie de flux donne un diagnostic correct de lymphome dans 70 % des cas et un diagnostic correct d'uvéite dans 70 % des cas, en retrouvant un pourcentage de lymphocytes activés et un rapport CD4/CD8 typiques d'un processus médié par l'immunité (uvéite) et excluant une néoplasie [36]. On retrouve une sensibilité jusqu'à 83 % dans une récente étude [73]. Cette technique s'avère peu efficace dans les cas de patients atteints de lymphome mais traités par corticoïdes avant la réalisation de la vitrectomie, mais... sur aucun de ces échecs la cytologie n'avait donné de meilleurs résultats [36]. Rothova a tendance à dire qu'il faut associer idéalement examen cytomorphologique et immunophénotypage, voire PCR chez tous les patients présentant un « *masquerade syndrome* », ce qui implique d'analyser la différenciation cytomorphologique et la monoclonalité sur le prélèvement de vitré [34]. Pour les patients déjà connus comme porteur d'une néoplasie hématologique de phénotype connu, un immunophénotypage sur humeur aqueuse peut être réalisé en première intention. Chez un patient avec humeur aqueuse négative, on peut proposer une vitrectomie, en attendant au mieux trois mois après l'arrêt des corticoïdes [34].

Le manque de sensibilité de l'immunohistochimie peut être expliqué par le fait que certains lymphomes à cellules B n'expriment pas à leur surface d'immunoglobulines détectables, ce qui peut en outre être corrélé à une malignité plus sévère [16]. Des uvéites actives sont classées avec les LIOP à cellules T car on y retrouve beaucoup de lymphocytes T, ce qui n'est pas le cas pour les lymphocytes B [24]. Néanmoins, une étude de Lopez *et al.* [81] a été menée sur des globes énucléés par immunohistochimie standard, montrant que dans les lymphomes à cellules B une réaction à cellules T est associée. Les cellules B sont alignées dans la rétine et les cellules T dans la choroïde, avec un rapport CD4/CD8 normal : cette présence de lymphocyte T ne révèle donc qu'une réaction inflammatoire pouvant être le reflet d'une réponse auto-immune contre la tumeur [16]. La monoclonalité peut aussi être difficile à retrouver de par la présence d'une population inflammatoire parfois importante, responsable d'une hétérogénéité cellulaire, ou l'existence d'une population lymphomateuse biclonale ou triclonale [13].

Deux techniques de traitement de l'échantillon sont utilisées : l'étalement des cellules sur lame (immunohistochimie dite standard, fig. 48-10) et la cytométrie de flux [16, 24]. Ces deux techniques consistent à fixer des anticorps, dont le panel est sélectionné en fonction des marqueurs recherchés, aux marqueurs cellulaires de surface des lymphocytes [24]. La sensibilité de ces techniques est assez bonne, probablement meilleure pour la seconde, qui semble malheureusement moins répandue [52]. Ces techniques sont utiles notamment lorsque les lymphomes sont bien différenciés mais avec des caractéristiques cytologiques parfois difficiles à interpréter et/ou avec une morphologie cellulaire altérée dans l'échantillon vitréen. Dans la première technique, les anticorps contre les différents marqueurs cellulaires sont utilisés sur des sections histologiques pour repérer les cellules positives. La liaison de l'anticorps monoclonal est détectée par immunohistochimie (marquage avec ampli-

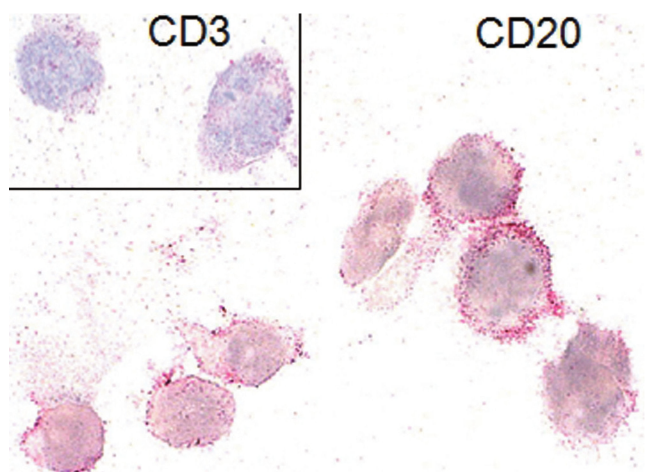


Fig. 48-10 ***Immunocytochimie par la technique phosphatase alcaline/anti-phosphatase alcaline*** *(× 100).*
(Collection de P. Felman, centre hospitalier Lyon Sud.)

Tableau 48-I – Marqueurs de surface cellulaire spécifiques aux lymphomes à cellules B, à cellules T ou à l'activation des cellules oncogènes, utilisés en immunohistochimie (immunophénotypage) [1, 24, 56, 63, 77].

Marqueurs de cellules B	Marqueurs de cellules T	Marqueurs d'activation cellulaire
Pan-B : CD19, CD20 Très exprimés dans les LIOP B, augmentés plutôt dans les uvéites inactives,	Pan-T : CD2, CD3, CD5, CD7 Très exprimés dans les uvéites actives ou dans les LIOP à cellules T	CMH II (HLA-DR) Présent dans les cellules immunologiquement actives au cours de l'inflammation
Early B (CD22) En faveur d'un LIOP B, mais aussi présent dans des cellules normales	T *helper* : CD4 Relativement augmenté dans les uvéites actives et les mycosis fungoïdes	IL-2R (IL-2 *receptor*, ou CD25) Présent dans les cellules immunologiquement actives de l'inflammation et exprimé de façon plus intense dans les LIOP B et T
CD79a Spécifique aux cellules B	T *supressor* : CD8 Relativement augmenté dans les uvéites inactives et dans certains mycosis fungoïdes	Ki-67 Marqueur de prolifération (cycle cellulaire)
Chaînes légères κ et λ d'immunoglobulines Un ratio entre ces deux chaînes supérieur à 3 est en faveur d'une population monoclonale et donc d'un lymphome à cellules B		CD3, CD4 et CD8 Marqueurs majoritairement utilisés dans les lymphomes à cellules T, mais aussi très présents dans les uvéites actives
BCL-6 Retrouvé dans des cellules B issues des centres germinaux durant la différenciation		
MUM1 Protéine impliquée dans le contrôle de la différenciation cellulaire, exprimée abondamment par les lymphomes à cellules B		
PAX5 Spécifique aux cellules B mais non retrouvé dans les cellules plasmatiques		

fication) donnant une couleur marron à la surface des cellules exprimant le marqueur, facilement visible au microscope. Il faut utiliser les marqueurs un par un, ce qui limite le panel testé aux marqueurs permettant de tracer la cellule, de repérer son activation et les immunoglobulines de surface [24]. Dans la seconde méthode, des cellules fraîches sont associées à un ou plusieurs anticorps fluorescents (émettant à des longueurs d'onde différentes), avant de passer au travers du cytomètre. La longueur d'onde de chaque cellule marquée est ensuite enregistrée et analysée par ordinateur, ce qui permet d'utiliser plusieurs marqueurs en même temps, contrairement à l'immunohistochimie standard. De plus, un plus grand nombre de cellules peuvent être analysées. Ce processus est donc plus rapide [16, 36], plus économique, détectant une population plus petite de clones. Elle est associée à un dénominateur de cellules, ce qui permet de les compter et, en fonction du nombre de cellules, de rechercher un plus grand nombre de marqueurs [16, 36, 52]. Elle est aussi plus sensible que l'immunohistochimie standard pour la détection de chaînes légères. Cette méthode est moins tributaire de la qualité du prélèvement cellulaire ou des éventuelles erreurs de technique ou de lecture que la cytomorphologie [36].

Les différents marqueurs de surface cellulaire utilisés sont spécifiques aux cellules B, aux cellules T ou à l'activation des cellules oncogènes. Ils sont décrits dans le tableau 48-I. Les marqueurs pan-B, *early* B et chaînes légères sont les plus recherchés pour la détection des lymphomes à cellules B [52]. Les chaînes légères sont le marqueur le plus sensible de monoclonalité (80 %), CD22 et CD20 obtenant une sensibilité de 50 % et 33 % respectivement— mais ils sont spécifiques à 94 % et 89 % [73]. Il existe aussi des marqueurs à cellules B plus récents : BCL-6, MUM1, protéine normalement exprimée de façon ponctuelle à une certaine étape de la lymphopoïèse B (stade post-germinal) mais exprimée abondamment par les cellules B des lymphomes [1] et PAX5. Il a récemment été montré que les statines endommagent la morphologie des récepteurs CD20 et les rendent indétectables aux anticorps anti-CD20 standards — expliquant aussi une inefficacité du rituximab. Dans ce cas, une détection par CD79a ou PAX5 peut être utile [1]. Concernant les cellules T, les marqueurs utilisés préférentiellement sont CD3, CD4 et CD8 [38, 52, 69].

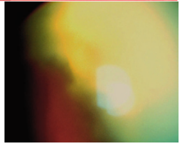
ANALYSE MOLÉCULAIRE

La biologie moléculaire est un outil complémentaire, de développement récent et en pleine expansion. Elle permet de rechercher un réarrangement monoclonal des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines. La mise en évidence d'une monoclonalité, bien que celle-ci soit fortement évocatrice de la présence d'une population monoclonale de lymphocytes tumoraux, ne signe pas toujours une malignité [24]. Cette technique peut de plus rechercher une anomalie chromosomique, comme par exemple sur le gène *bcl-2*. La dérégulation est due alors à la classique translocation t(14;18) [56]. La combinaison de la recherche de réarrangement du gène *IgH* et de la translocation *bcl-2* est considérée comme un bon indicateur diagnostique de LIOP de type B [82].

DEUX MÉTHODES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE UTILISABLES : PCR ET *SOUTHERN BLOT*

La détection du réarrangement des gènes peut être réalisée par *Southern blot* ou par PCR. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients.

Pour le *Southern blot*, l'ADN de haut poids moléculaire intact est extrait de tissu frais ou congelé et est digéré par des enzymes de restriction pour identifier des sites sur des parties de gènes qui ont l'air suspects de réarrangement. Ils sont ensuite séparés par gel d'électrophorèse, transféré sur une membrane et hybridé avec un clone d'ADN radioactif (ou sonde) qui se lie à une partie appropriée du gène d'immunoglobiline ou de TCR. Puis, par autoradiographie, on visualise les bandes d'ADN hybridées, chaque restriction a migré à une certaine distance sur le gel en fonction de sa taille. Dans une population polyclonale de cellules, chaque cellule aura un groupe de réarrangement unique et il n'y aura pas de groupe prédominant : il y aura différentes bandes sur toute la colonne de migration de l'échantillon. Dans le cas d'un clone lymphocytaire, tout l'ADN va contenir le même réarrangement : une bande unique bien visible sera obtenue sur le blot. On considère que 1 % à 5 % des cellules doivent contenir le même réarrangement pour que la bande soit détectable. L'avantage de



STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES PRODUITES PAR LES LYMPHOCYTES B ET DES RÉCEPTEURS DES LYMPHOCYTES T

Chaque immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes identiques (codées par les gènes du locus IGH en 14q32) et de deux chaînes légères identiques κ ou λ (codées par les gènes des locus IGL en 22q11.2 et IGK en 2p11.2). Chaque locus est constitué de nombreux gènes répartis en sous-groupes : « variable » *V*, « jonction » *J*, « constant » *C*, le locus IGH comprenant en plus des segments « diversité » *D*. Par exemple dans le locus IGH, il y a plus de quarante-six gènes *VH* fonctionnels (plus d'autres non fonctionnels par mutation). Ces gènes doivent subir un premier réarrangement pour pouvoir être transcrits, par exemple par juxtaposition d'un segment *V* avec un segment *J* pour les chaînes légères, et, pour les chaînes lourdes, d'un segment *D* avec un segment *J* puis un gène *V* avec *DJ*. Ces recombinaisons comportent une certaine imprécision dans les nucléotides participant aux jonctions *V-J*. Pour les chaînes lourdes, il existe des possibilités d'inversion du gène *D* ou de recombinaisons inégales entre deux chromosomes. Une enzyme permet l'insertion de nucléotides dans les jonctions. Tout ceci entre dans les mécanismes de diversité de la zone hypervariable CDR3. En outre, des mutations ponctuelles affectent les gènes *VL* et *VH* dans les cellules B matures activés dans les centres germinatifs des tissus lymphoïdes, à l'origine d'un changement d'affinité de l'anticorps ou d'un changement de spécificité. Dans la moelle osseuse, chaque précurseur de cellule B génère un anticorps unique. Cela survient par une recombinaison des gènes codant les chaînes lourdes et des gènes codant les chaînes légères des immunoglobulines. Les immunoglobulines forment les récepteurs aux antigènes à la surface de la cellule B. Les cellules B naïves sont relâchées dans le sang périphérique où elles vont rencontrer des antigènes et/ou se domicilier dans les tissus lymphoïdes. Une fois liée à un antigène, la cellule B migre dans les centres germinaux des follicules, où les régions *V* vont subir en outre plusieurs mutations ponctuelles. Dans un processus inflammatoire, plusieurs lymphocytes différents vont développer leur clone contre un antigène spécifique, chaque clone ayant une séquence CDR3 particulière. Dans un processus néoplasique, toutes les cellules lymphocytaires proviennent du même clone et donc ont toute la même séquence CDR3. En fait, l'expansion clonale est une partie de la réponse normale immunitaire à une stimulation antigénique et les lésions bénignes lymphoïdes n'ont pas un clone dominant mais plutôt une mixture de différents clones (ou processus polyclonal). *En général, le lymphome à cellule B montre un réarrangement monoclonal des IGH, avec ou sans réarrangement des chaînes légères.*

Chaque récepteur de cellule T (ou TCR) est constitué d'un hétérodimère de deux sous-unités : αβ ou γδ. La plupart des lymphomes à cellules T montrent un seul réarrangement des TCR β, le réarrangement des TCR γ étant variable [16].

cette méthode est une haute spécificité ; son inconvénient réside dans la nécessité d'une quantité assez conséquente d'ADN à extraire. De plus, il s'agit d'une méthode longue et coûteuse [26].

La PCR, elle, ne requiert que peu d'ADN [78] et peut être appliquée sur de l'ADN extrait de tissu fixé en paraffine. Cette technique, moins chère et plus rapide, requiert que les zones d'ADN dites « intéressantes » soient connues [83]. Il faut d'abord amplifier le réarrangement des segments *V* et *J*. Le clone forme une discrète bande après amplification par PCR, contrairement à une population polyclonale qui s'étale sur le gel. Mais cette méthode est limitée en partie par le nombre très important des régions *V* connues (plusieurs centaines). Des faux négatifs de la PCR peuvent dériver d'hypermutation somatique de ces gènes. Tous les réarrangements ne peuvent pas être amplifiés par les amorces consensuelles, ce qui augmente le risque de faux négatifs. Spécifique à 100 % environ, la sensibilité dépend du type de lymphome et du type de fixation du tissu. La congélation donnerait de meilleurs résultats que la paraffine ou le formaldéhyde [83]. La PCR peut aussi être réalisée sur tissu non fixé [69]. Dupliquer ou tripliquer le test permet d'éviter les erreurs d'interprétation [78]. La sensibilité pour une maladie récurrente peut augmenter d'un facteur 10 à 100, puisque la séquence étudiée et mutée peut être ensuite utilisée comme amorce pour les échantillons suivant du même patient, pour détecter une maladie résiduelle après traitement. Une autre limitation de la spécificité de la PCR est qu'elle détecte un nombre de nucléotides correspondant à un fragment d'ADN. Or, dans une population polyclonale, plusieurs fragments d'ADN peuvent avoir le même nombre de nucléotides. Pour résoudre ce problème a été créé le « *single strand confirmation polymorphism* » par séparation des bases de fragments d'ADN en plus de leur taille, ce qui permet donc de différencier des fragments de plusieurs centaines de bases avec seulement une base différente. Mais cette méthode est plus chère et plus longue qu'une PCR standard [16].

Parce que la quantité d'ADN prélevée par vitrectomie est souvent limitée, la PCR est plus applicable que le *Southern blot* [16]. Par ailleurs, la microdissection associée à la PCR permettrait d'augmenter le pouvoir de la PCR pour le diagnostic du LIOP [25] ; il existe cependant des faux positifs dans les microdissections qui sont réalisées sur un petit nombre de lymphocytes, avec un risque plus élevé de fausse monoclonalité [1].

GÈNE *BCL-2* (CHROMOSOME 18)

Sa translocation est fréquemment recherchée pour la détection du lymphome non hodgkinien. Il s'agit d'un événement primordial dans l'oncogenèse, dans la croissance des cellules B et l'entrée en néoplasie des cellules B. Le gène *bcl-2* est quiescent à l'état normal et exprimé dans les processus prolifératifs lorsqu'il est transloqué à proximité des loci des chaînes d'immunoglobulines qu'il va activer. Mais sa dérégulation seule n'est pas suffisante pour conférer une tumorogénicité. Elle entraîne seulement une production de trois à quatre fois supérieure de clones. Ainsi, par exemple, la dérégulation de *bcl-2* compléterait les effets de *MYC* oncogène dans les leucémies lymphoïdes chroniques en augmentant la fréquence et diminuant la latence de l'induction tumorale [73, 75, 84]. Impliqué dans la translocation chromosomique t(14;18), le gène *bcl-2*, proto-oncogène, vient jouxter le promoteur actif du locus IGH localisé sur le chromosome 14 [16] et se trouve ainsi surexprimé. Cette translocation est retrouvée dans 85 % des lymphomes malins non hodgkiniens folliculaires et 28 % des lymphomes diffus à larges cellules B [56, 82]. Pour les LIOP, une étude a retrouvé 67 % de translocation par microdissection et PCR [21]. Dans cette série, la maladie semblait plus agressive en cas de translocation, comparé aux cas de LIOP sans translocation [21]. La translocation peut rester inchangée tout le long de l'évolution de la maladie, tout comme il peut y avoir un réarrangement secondaire [16]. Enfin, il faut savoir qu'une translocation t(14;18) est parfois présente dans les simples réactions d'hyperplasie lymphoïde [83].

RÉGION CDR3

Parce que les réarrangements ont le plus souvent lieu lors de la formation de la région hypervariable CDR3, l'évaluation de cette région peut mettre en évidence la monoclonalité de la population lymphocytaire [52, 82]. Dans une étude de cellules lymphoïdes atypiques microdisséquées de cinquante LIOP, tous les échantillons ont montré une monoclonalité avec réarrangement unique du locus *IGH* en utilisant différentes amorces pour la région CDR3. Mais, il existe parfois des faux négatifs, probablement par mutations

Tableau 48-II – Techniques biologiques diagnostiques des LIOP.

Techniques	Résultats	Avantages	Inconvénients
Cytologie	Grandes cellules Irrégularité nucléaire Nucléoles multiples et proéminents Cytoplasme peu abondant et hyperbasophile Rares mitoses	Examen de référence Théoriquement, le seul véritablement formel Bonne sensibilité en cas d'excellente et rapide préparation de l'échantillon	Nombreux faux négatifs Morphologie cellulaire s'altérant très rapidement Requiert un expert
Immunohistochimie (standard ou par cytométrie de flux)	Prédominance de cellules B avec marqueurs Expression des chaînes légères κ et λ mais pas les deux	Bonne sensibilité Complémentaire à la cytologie	Nombre limité de marqueurs utilisables en immunophénotypage standard
Analyse moléculaire (*Southern blot* ou PCR)	Détection d'une population lymphocytaire monoclonale Amplification d'une séquence aberrante (réarrangement en chaînes lourdes ou légères ou du gène *bcl-2*)	Très sensible Adaptable aux lymphocytes B et T Technique PCR très répandue	Encore peu de recul clinique Monoclonalité ne signifie pas forcément néoplasie
Dosage des cytokines	Élévation de l'IL-10 (150 pg/ml pour le vitré pur et de 50 pg/ml pour le vitré dilué et l'humeur aqueuse) Rapport IL-10/IL-6 > 1	Requiert une petite quantité de fluide Humeur aqueuse souvent suffisante	Examen non formel (aide diagnostique) Seulement pour les LIOP B Pas de normes consensuelles

somatiques, ce qui leurre les amorces [52]. La sensibilité de cette technique est de 17 % à 64 % [73].

LIMITES

Les limites de la biologie moléculaire sont dues aux réarrangements incomplets ou incorrects, à la présence de cellules B polyclonales abondantes pouvant masquer la population monoclonale et à des translocations chromosomiques rendant l'amplification impossible [78]. Ainsi, un résultat négatif ne doit pas exclure la présence d'une population monoclonale et, *vice versa*, une population monoclonale ne relève pas nécessairement d'une néoplasie. Il est donc nécessaire d'associer à la biologie moléculaire les autres examens paracliniques, même si elle peut être d'une grande aide dans les cas douteux [16]. Certains auteurs trouvent un haut degré de concordance entre les études de réarrangements de gènes et l'immunophénotypage, d'autres non, ceci semblant fonction du type de tissus utilisés et de la technique d'analyse moléculaire (notamment des amorces utilisées et des techniques de PCR modifiées) [16, 29]. Enfin, son rôle dans le pronostic et le choix du traitement n'est pas déterminé [56], même si certains estiment que la présence du réarrangement du gène *bcl-2* dans les cellules lymphomateuses serait un facteur d'agressivité [27].

Un récapitulatif des techniques biologiques est dressé dans le tableau 48-II.

Traitement

TRAITEMENT DES LYMPHOMES CÉRÉBRAUX PRIMITIFS

Les lymphomes cérébraux primitifs ont fait l'objet d'une multitude d'études prospectives de phase II et d'études rétrospectives ayant pu comporter un nombre important de patients. C'est surtout l'analyse conjointe des différentes études prospectives et rétrospectives qui permet de dessiner les orientations thérapeutiques actuelles. De nombreux progrès restent à faire : aucune des grandes séries de patients n'a montré de plateau dans la courbe de survie qui est de neuf mois pour les données de registre [85] et de vingt-deux à trente-sept mois pour les données institutionnelles [86].

La chirurgie à visée d'exérèse complète des lésions n'a aucune place dans la stratégie thérapeutique. Depuis 1974, on peut distinguer quatre périodes dans l'évolution des concepts du traitement des lymphomes cérébraux primitifs :

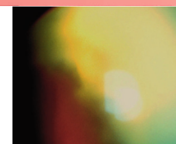
– la radiothérapie exclusive, par analogie aux autres tumeurs cérébrales ;

– les traitements combinés faisant précéder la radiothérapie d'une chimiothérapie similaire à celle des lymphomes agressifs systémiques de type CHOP ;

– l'introduction dans la chimiothérapie du méthotrexate ;

– l'utilisation de nouveaux médicaments en rechute ou en première ligne et la prise en compte des séquelles neurocognitives des traitements, principalement celles de la radiothérapie.

Malgré sa radiosensibilité (taux de réponse élevé), la médiane de survie après radiothérapie seule au diagnostic est seulement de douze à vingt-deux mois [87]. La radiothérapie seule n'a pas de rôle curateur et ne peut donc pas être proposée seule en première ligne de traitement, d'autant que sa toxicité neurologique est importante. Les premières chimiothérapies utilisées étaient de type CHOP, comme dans les lymphomes agressifs systémiques. L'analyse des différentes séries montre un très faible gain de survie par rapport à la radiothérapie seule, avec une médiane de dix à vingt-neuf mois [88]. L'utilisation de méthotrexate à fortes doses franchissant la barrière hématoencéphalique a été proposée. Plusieurs études rétrospectives comportant un nombre important de patients ont confirmé que le méthotrexate, à la dose d'au moins 1 g/m^2, améliore significativement la survie [89, 90]. Une étude récente de phase II randomisée comparant une monothérapie par méthotrexate à l'association de méthotrexate et de cytarabine montre un avantage à utiliser les bithérapies en termes de réponse complète et de survie sans événement [91]. Avec des schémas de polychimiothérapie avec méthotrexate, le taux de réponse complète est élevé, de 32 % à 63 %. La radiothérapie augmente la proportion de réponses complètes, jusqu'à 35 % à 86 % selon les séries. La survie sans progression et la survie globale sont respectivement de neuf à vingt-quatre mois et de quinze à cinquante et un mois selon les séries comportant une chimiothérapie à base de méthotrexate suivi de radiothérapie [92-99]. L'association d'une chimiothérapie à base de méthotrexate et d'une radiothérapie comporte un risque élevé de toxicité neurologique (leucoencéphalopathie) touchant de 40 % à 80 % des sujets de plus de soixante ans, contre 5 % à 20 % avant cet âge.



L'importance des séquelles neurologiques induites par le traitement combiné a conduit de nombreuses équipes à renoncer à la radiothérapie en cas de rémission complète après chimiothérapie incluant le méthotrexate à fortes doses. Dans les séries de patients traités par chimiothérapie seule en première ligne, le taux de réponse complète varie de 29 % à 81 %, la médiane de survie sans progression de sept à dix-huit mois et la médiane de survie globale de quatorze à cinquante-cinq mois [100-112]. L'incidence rapportée de toxicité neurologique se situe entre 0 % et 14 %. De nombreuses équipes ne proposent plus de radiothérapie pour les patients âgés de plus de soixante ans en cas de rémission complète après chimiothérapie. Le débat reste cependant ouvert avec des doses plus faibles, notamment pour les patients plus jeunes compte tenu du contrôle local qu'apporte la radiothérapie.

TRAITEMENT DES RECHUTES

En cas de rechute, le pronostic est sombre et le traitement n'est pas codifié. Différents protocoles, comportant des agents passant la barrière hématoencéphalique (cytarabine, étoposide, sels de platine, ifosfamide, procarbazine…) sont utilisés, en tenant compte du traitement de première ligne. Chez des sujets initialement répondeurs au méthotrexate, la reprise de cet agent à fortes doses peut permettre d'obtenir de nouvelle réponse, sous probable influence de la durée initiale de rémission complète [113]. Chez les patients non irradiés antérieurement, la radiothérapie encéphalique permet d'obtenir une médiane de survie de onze mois [114]. L'intensification avec autogreffe chez les sujets jeunes peut permettre d'obtenir de nouvelles réponses et une survie prolongée [115]. Le développement de traitements de rattrapage efficaces est un enjeu majeur dans le lymphome cérébral primitif, car c'est jusqu'à présent eux qui ont certainement amélioré le pronostic des patients traités en première ligne par méthotrexate et radiothérapie [116]. De nouveaux agents sont à l'étude (temozolomide, topotecan, anticorps monoclonaux comme le rituximab).

TRAITEMENT DES LIOP

Le pronostic n'est pas bon, avec une médiane de survie sans progression et de survie globale de vingt-neuf et cinquante-huit

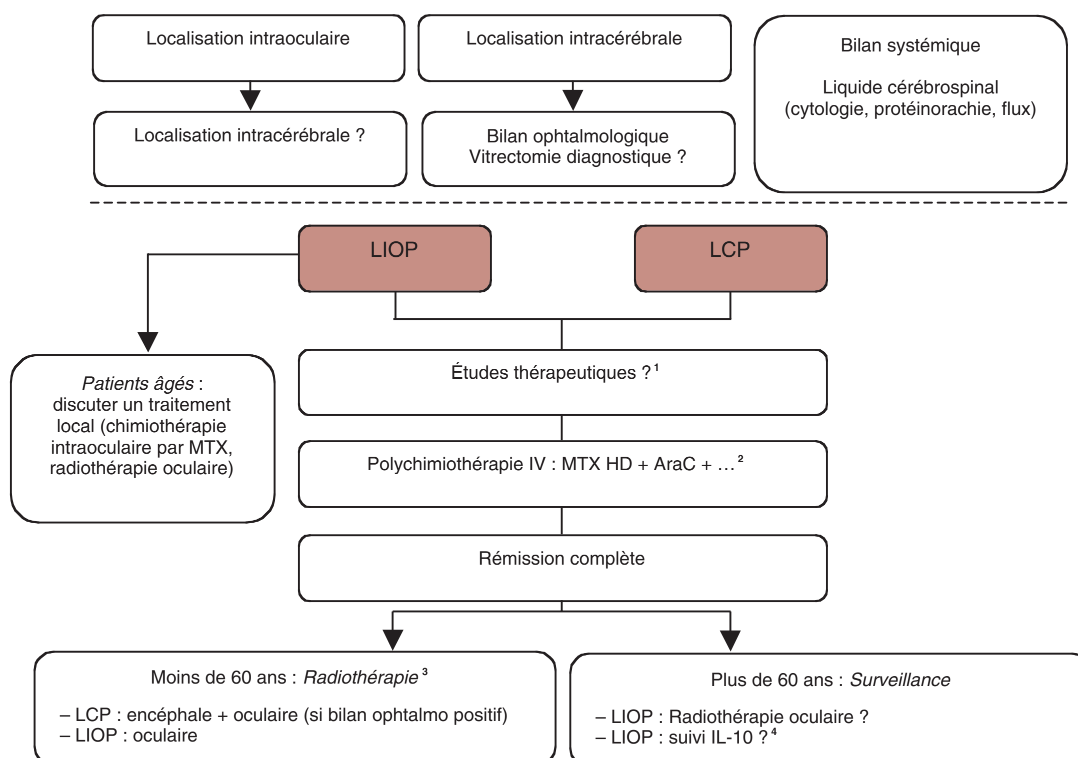


*Fig. 48-11 Fig. 48-11 – **Algorithme thérapeutique des lymphomes intra-oculaires et cérébraux primitifs.** S'agissant de pathologies rares, cet algorithme ne représente en aucun cas un traitement standard mais uniquement des grandes lignes thérapeutiques. Toute prise en charge doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.*
LIOP, lymphome intra-oculaire primitif ; LCP, lymphome cérébral primitif ; MTX HD, méthotrexate à haute dose ; AraC, aracytine C.
1. Trois études en cours en France dans le cadre des lymphomes cérébraux primitifs :
– Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) : étude de phase II évaluant le rituximab intraveineux et le Dépocyt en intrathécal associé à une chimiothérapie de type C5R avant radiothérapie pour les patients porteurs d'un lymphome cérébral primitif de 60 ans et moins ;
– Intergroupe GOELAMS-ANOCEF-autres groupes : étude prospective, multicentrique, randomisée, de phase II, évaluant en parallèle l'intérêt de la radiothérapie encéphalique ou d'une chimiothérapie intensive après chimiothérapie conventionnelle dans le traitement du lymphome primitif du système nerveux central chez le sujet jeune (moins de 60 ans) ;
– Intergroupe GOELAMS-ANOCEF-autres groupes : étude multicentrique, randomisée, de phase II évaluant l'association méthotrexate et témozolomide (MT) et l'association méthotrexate, procarbazine, vincristine et cytarabine (MPV-A) dans le traitement du lymphome primitif du système nerveux central chez le sujet âgé (plus de 60 ans).
2. De nombreux protocoles utilisent d'autres produits de chimiothérapie passant la barrière hémato-encéphalique.
3. La tendance actuelle est à la diminution des doses chez les patients en rémission complète ou au remplacement de la radiothérapie par une chimiothérapie intensive et une autogreffe. Les modalités optimales de radiothérapie (volume, fractionnement, boost) ne sont pas connues.
4. En cours d'investigation à Lyon.

mois [117, 118]. Le traitement standard n'est pas établi. Les traitements sont très hétérogènes, du traitement local de chimiothérapie par méthotrexate au traitement systémique de chimiothérapie suivi d'une radiothérapie oculaire [39, 52]. Dans une série rétrospective hétérogène de quatre-vingt-trois patients, les modalités de traitement (local *versus* systémique) ne semblent pas influencer la survie des patients [117]. Plus de 50 % des patients vont cependant progresser au niveau encéphalique, conduisant à un pronostic très sombre. Notre attitude thérapeutique pour les patients pouvant bénéficier d'une chimiothérapie à dose « optimale » consiste à utiliser une polychimiothérapie intraveineuse à base de méthotrexate et de cytarabine pour traiter les localisations oculaires et « prévenir » les lésions cérébrales ou traiter des localisations encéphaliques infracliniques. Se discute ensuite une radiothérapie oculaire pour améliorer le contrôle local, d'autant que le passage intra-oculaire des chimiothérapies est faible [118]. Pour les patients âgés avec une localisation intra-oculaire unique, ne pouvant tolérer que des doses faibles de chimiothérapie donc peu efficaces, un traitement local est proposé.

On doit rappeler que cette attitude ne constitue pas un traitement standard et que chaque situation clinique, compte tenu de la rareté des LIOP, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (fig. 48-11).

Pronostic

Selon les différentes études, il s'écoule six à quarante-huit mois entre le début des symptômes oculaires et le diagnostic [29, 30, 40, 119], durée qui pourrait être raccourcie à quatre mois avec un bon clinicien, des vitrectomies répétées et un bon cytologiste [119]. Le diagnostic clinique est donc un point clef de cette pathologie qui met le pronostic vital en jeu. De plus, dans ce même temps, un envahissement intra-oculaire se fait chez 15 % à 25 % des patients porteurs d'un lymphome malin non hodgkinien du système nerveux central, et, d'autre part, 50 % à 80 % des patients affectés d'un LIOP développent un envahissement intracrânien [2, 22] sur une moyenne de vingt-neuf mois [45]. Par conséquent, tout patient porteur d'un lymphome non hodgkinien du système nerveux central doit avoir un examen ophtalmologique et, bien évidement, toute découverte d'un LIOP doit conduire à un bilan neurologique. Si la présence d'une localisation intra-oculaire en cas de lymphome cérébral primitif ne modifie pas le pronostic, le contraire n'est pas vrai [120] : d'où l'importance du diagnostic le plus précoce possible afin d'assurer un traitement le plus précoce possible devant toute inflammation intra-oculaire suspecte d'être un lymphome.

Devant la découverte de signes cliniques ophtalmologiques suspects de lymphome intra-oculaire, toute une échelle de décision diagnostique se met en place, conditionnant la prise en charge thérapeutique. La première question à se poser est, d'un point de vue ophtalmologique, la confirmation ou non de l'hypothèse à l'aide des examens complémentaires. Il faudra déterminer s'il existe ou non une atteinte encéphalique et une atteinte générale [62]. Si l'atteinte ophtalmique est isolée, la preuve anatomopathologique devra être obtenue à l'aide d'une biopsie en utilisant la méthode la moins invasive (vitrectomie, biopsie rétinochoroïdienne, énucléation), afin de déterminer l'origine cellulaire et le type de lymphome responsable.

Selon des données de registre de lymphome cérébral primitif du sujet immunocompétent entre 1975 et 1999, la médiane de survie est restée de neuf mois quelle que soit la période du diagnostic, malgré l'évolution de la prise en charge thérapeutique [121]. L'amélioration du pronostic des lymphomes cérébraux primitifs passe par une meilleure diffusion des pratiques de chimiothérapie par le méthotrexate à forte dose et de cytarabine grâce au développement de réseaux réunissant des neurochirurgiens, des neurologues, des hématologues, des ophtalmologues.

CONCLUSION

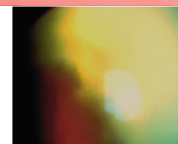
La rareté des LIOP et leur pronostic rendent nécessaires leur prise en charge par des équipes multidisciplinaires spécialisées dans cette affection. L'accès aux essais thérapeutiques multicentriques doit être encouragé. La réalisation de prélèvements biologiques à visée de recherche pour améliorer les connaissances est fondamentale. L'évaluation neurocognitive des patients porteurs de lymphome cérébral primitif doit également être développée en routine pour mieux évaluer les répercussions du lymphome et des thérapeutiques [122].

II – Lymphomes intra-oculaires uvéaux

Comme il a été dit précédemment, il faut distinguer lymphome du système nerveux central et lymphome systémique. Coupland *et al.* distinguent les lymphomes rétiniens (avec plus de 90 % de lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central et moins de 10 % de lymphomes systémiques) et les lymphomes uvéaux, se répartissant en lymphomes iriens, ciliaires et choroïdiens (cf. fig. 48-1). Ces lymphomes choroïdiens peuvent être primaires — dénommés aussi tumeurs lymphoïdes bénignes intra-oculaires — ou secondaires, le plus souvent associés à des lymphomes diffus à grandes cellules B [1].

Maladie de Hodgkin

Il s'agit d'une prolifération de cellules lymphoïdes, évoluant vers une forme de cellules géantes polyploïdes, exprimant un phénotype de cellules activées. La maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg, qui sont de grandes cellules avec un noyau bi- ou multilobé et de proéminents nucléoles. Sa propagation initiale se fait par contiguïté par les canaux lymphatiques puis, lorsque plusieurs territoires sont atteints, une diffusion hématogène commence. Son développement intra-oculaire est extrêmement rare (fig. 48-12). On retrouve dans la littérature un cas clinique décrivant une jeune fille de quinze ans qui, lors de la chimiothérapie de sa maladie de Hodgkin, a présenté une baisse d'acuité visuelle. Le fond d'œil montrait une lésion surélevée gélatineuse infiltrant la rétine, d'un diamètre papillaire à un diamètre papillaire et demi, s'étendant du bord temporal du nerf optique à la fovéa. Cette lésion a régressé après radiothérapie et la patiente a récupéré une acuité visuelle normale. D'autres atteintes sont décrites : uvéites antérieure et postérieure, lésions rétiniennes, décollement de rétine avec iridocyclite et cicatrices choriorétiniennes, œdème papillaire bilatéral avec périphlébites et hyalite, foyers de choriorétinite focale. Le traitement en est la radiothérapie [16]. On retrouve aussi des atteintes oculaires à type de paralysie oculomotrice, d'exophtalmie ou d'hémianopsies.



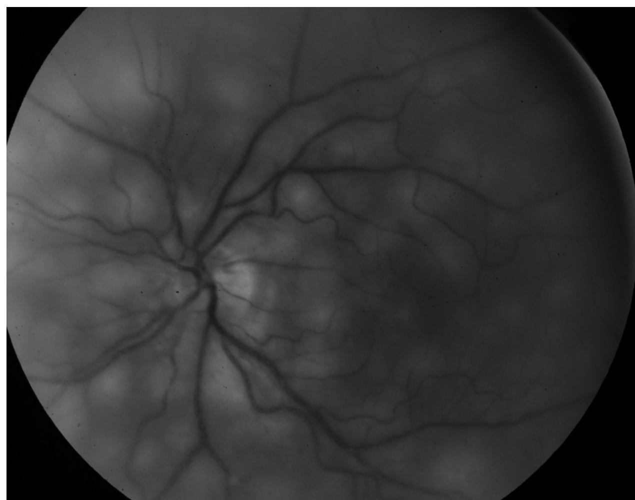
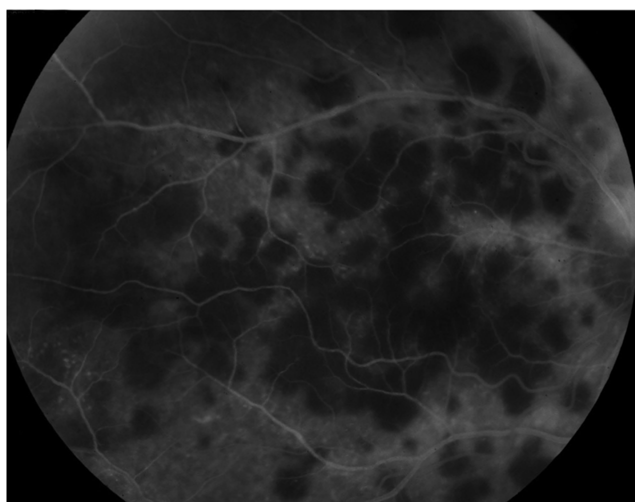
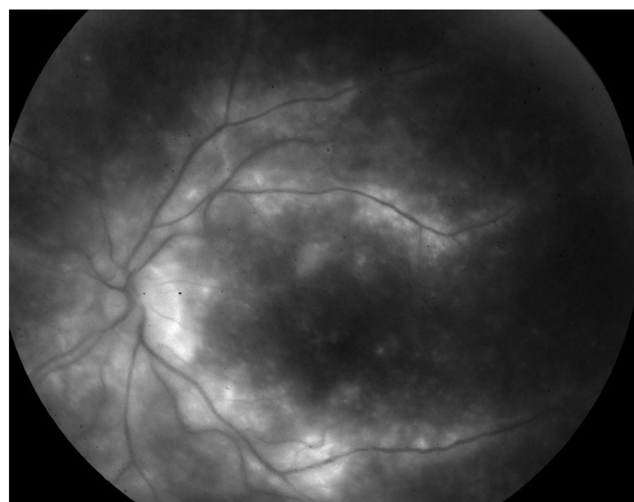
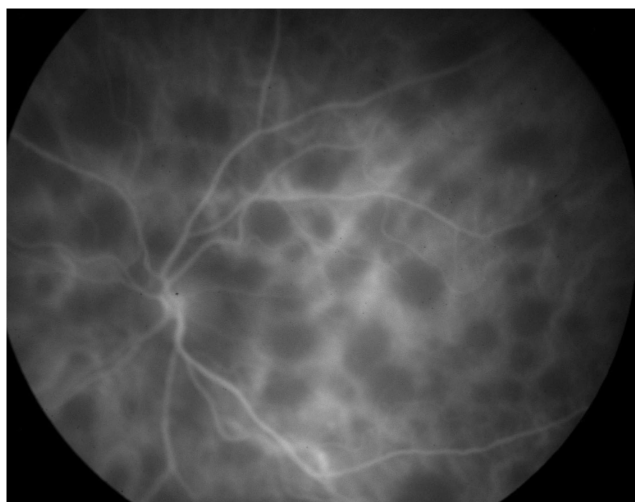


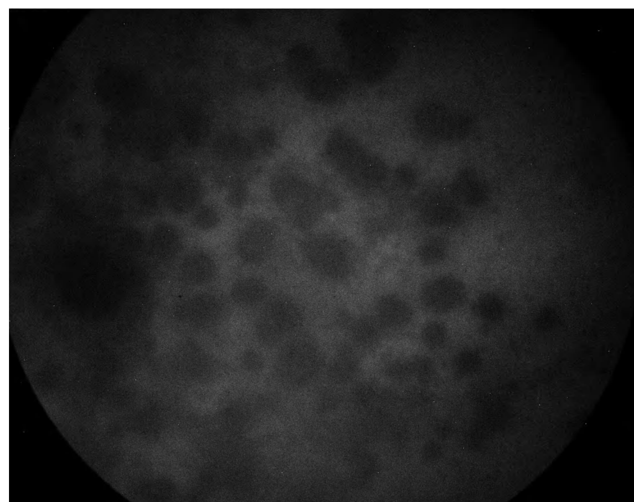
Fig. 48-12 ***Patient de cinquante-six ans atteint d'un lymphome de Hodgkin.*** **a.** *Cliché anérythre. Plaques multiples blanc-jaune, sous-rétiniennes.* **b.** et **c.** *Angiographie à la fluorescéine ; clichés à 1 minute (b) et 3 minutes (c). À 1 minute, chaque plaque entraîne une plage d'hypofluorescence accentuée, très sombre, avec masquage complet. Puis, à 3 minutes, les plages se colorent progressivement et deviennent hyperfluorescentes à bord flou. Une vascularite est associée.* **d.** et **e.** *Angiographie au vert d'indocyanine ; clichés aux temps moyen (d) et tardif (e). Aux temps précoces comme aux temps moyens et tardifs, on retrouve une hypofluorescence précoce, prolongée et persistante.*

a | b c | d e









Lymphomes systémiques

Parmi les diagnostics de lymphomes à cellules T avec atteinte oculaire, 45 % à 80 % des patients ont une tumeur extraoculaire localisée [23, 38], avec un temps moyen entre le début du lymphome systémique et les symptômes oculaires de soixante-seize mois [38]. Il s'y associe typiquement un mycosis fungoïde pour un tiers des cas, un lymphome à cellules T systémique pour la moitié des cas, avec parfois une leucémie, souvent associée au sida et/ou à une infection par HTLV-1 [23, 69, 123]. Le reste des lymphomes à cellules T se retrouve donc, de façon rare, dans des lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central [23, 69, 123]. C'est pourquoi dans les lymphomes intra-oculaires à cellules T, on retrouve au minimum 80 % de lymphome systémique [11]. Le décès a souvent lieu dans l'année suivant l'atteinte oculaire [23].

LYMPHOMES SYSTÉMIQUES NON HODGKINIENS

Les lymphomes systémiques à cellules B sont plus enclins à envahir les structures conjonctivales ou orbitaires, beaucoup moins les structures intra-oculaires [16]. On le retrouve plus fréquemment chez des sujets âgés, dans un contexte de lymphome systémique connu — mais la maladie oculaire peut être le facteur inaugural [11] — avec une moyenne de deux à vingt-trois mois entre la découverte du lymphome et les symptômes oculaires. Les cellules lymphomateuses entrent par voie hématogène. La sévérité de l'atteinte ophtalmique est parallèle à celle de la maladie systémique. Parfois, l'envahissement uvéal se fait plusieurs mois après un succès thérapeutique sur le lymphome systémique, marquant un mauvais pronostic avec décès en moyenne à trente et un mois suivant le diagnostic oculaire [16]. Il s'agit d'ailleurs de lymphomes à petites cellules B, dont le pronostic est un peu meilleur [23].

Dans les lymphomes systémiques, l'atteinte oculaire correspond donc à une métastase d'un foyer initial primitif avec migration à la choroïde *via* la circulation sanguine [21]. Son diagnostic est donc souvent moins délicat puisque des lésions systémiques lymphomateuses sont déjà connues [3]. Le lymphome apparaît donc comme un cancer généralisé. Il peut toucher les structures intra-oculaires, péri-oculaires et aussi le parenchyme cérébral, comme dans les lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central. Mais on peut aussi retrouver des métastases au poumon, au foie, à la rate, sur la peau, dans les cavités sinusales, dans les testicules et dans l'intestin [44]. Les symptômes viscéraux précèdent les symptômes oculaires dans la majeure partie des cas [26, 44].

Les signes cliniques oculaires d'un lymphome systémique non hodgkinien peuvent être un peu différents de ceux des lymphomes primitifs du système nerveux central . L'atteinte du segment antérieur est plus fréquente, caractérisée par une uvéite antérieure plutôt granulomateuse, résistante aux corticoïdes, une infiltration tumorale irienne et un glaucome secondaire [16]. Les cellules T notamment des lymphomes systémiques non hodgkiniens sont plus enclines à infiltrer le segment antérieur [11]. L'hyphéma et l'hypopion sont plus rarement décrits [124]. L'atteinte rétinienne est moins fréquente que dans le LIOP [16]. Elle est décrite plutôt sous forme de lésion uvéale achrome, parfois associée à un décollement de rétine exsudatif [124], à une infiltration rétinienne, à des hémorragies rétiniennes et à une vascularite, à un œdème papillaire ou encore à des plis choriorétiniens [11, 124]. L'infiltration cellulaire est choroïdienne plutôt que située entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire de la rétine, et plutôt unilatérale, contrairement au LIOP [7, 10, 11, 38].

Le traitement est conditionné par les résultats du bilan systémique. En cas d'atteinte oculaire isolée, seule une radiothérapie locale est réalisée ; en cas de localisation extraganglionnaire, la chimiothérapie est privilégiée [124].

MYCOSIS FUNGOÏDE

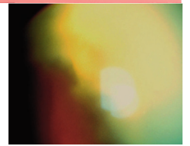
Le mycosis fungoïde est un lymphome à cellules T cutané, de faible degré de malignité. Il est préférable généralement de parler de lymphome cutané primaire périphérique à cellules T [38]. Il n'est pas rare qu'il envahisse les tissus péri-oculaires, notamment par infiltration des paupières. Il est plus exceptionnel qu'il envahisse les tissus intra-oculaires. Il prend alors la forme d'une infiltration choroïdienne, vitréenne, du nerf optique, du segment antérieur, avec parfois des synéchies, totalisant un aspect de panuvéite. On retrouve d'ailleurs plus souvent des atteintes vitréorétiniennes dans cette catégorie de lymphome comparé aux lymphomes systémiques classiques [38]. Il se différencie donc de la majorité des cas décrits de lymphomes systémiques non hodgkiniens à cellules T, qui se développent principalement dans le segment antérieur. Enfin, l'atteinte ophtalmique a lieu à un stade tardif de la maladie, toujours après les atteintes cutanées : les patients ont souvent eu le diagnostic de mycosis fungoïde posé avant le début des symptômes oculaires [16, 38] (deux à trente ans avant avec une médiane de sept ans [11]). L'atteinte oculaire est souvent la première manifestation d'un envahissement viscéral disséminé. Le pronostic vital est donc pauvre dès que l'atteinte oculaire apparaît, avec un décès dans les semaines ou les mois qui suivent. La médiane de survie d'un mycosis fungoïde est dans l'ensemble de sept ans [11, 23, 38]. Le traitement recommandé est généralement la chimiothérapie multidrogues [38]. Les résultats par injection intravitréenne de méthotrexate semblent moins probants que pour les lymphomes à cellules B [38].

LYMPHOMES DUS AU VIRUS HTLV-1

Le virus HTLV-1 est un rétrovirus rapporté comme une cause de leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte, qui correspond à une prolifération lymphoïde maligne de lymphocytes matures $CD4^+$ activés. De multiples manifestations intra-oculaires sont rapportées au virus, telles que des vascularites rétiniennes, des nodules cotonneux, une iridocyclite granulomateuse, une hyalite, des lésions infiltratives sous-rétiniennes (cf. chapitre 22). On retrouve une forte endémie dans le sud-ouest du Japon, les Caraïbes, une partie de l'Afrique centrale. Les atteintes oculaires sont retrouvées chez 28 % à 75 % des patients atteints de leucémie aiguë, moins souvent lors des leucémies chroniques. Les atteintes rétiniennes les plus fréquentes sont des hémorragies intrarétiniennes, des nodules cotonneux, des nodules de Roth, des microanévrysmes, une néovascularisation périphérique. Occasionnellement, les cellules leucémiques arrivent à passer la membrane limitante interne et à envahir le vitré, simulant une hyalite. Lorsque la choroïde est envahie par le processus leucémique, il se crée souvent un décollement de rétine exsudatif, pouvant ressembler de près à une maladie de Vogt-Koyonagi-Harada ou à une sclérite postérieure. D'autres manifestations sont possibles comme une uvéite antérieure à hypopion, un hyphéma spontané, une hétérochromie irienne avec, typiquement, un iris gris-jaune [16]. D'un point de vue général, on retrouve des polyadénopathies superficielles ou profondes, une hépatosplénomégalie, des lésions cutanées spécifiques sous forme de papules ou d'érythrodermie généralisée. Un des dangers est l'hypercalcémie fréquente associée, provoquant parfois le décès de cette forme très agressive. Le diagnostic se fait idéalement par biopsie choriorétinienne et identification du virus HTLV-1 par PCR [7].

Tumeurs lymphoïdes bénignes intra-oculaires, ou lymphome choroïdien primaire

Également dénommée infiltration lymphoïde uvéale, hyperplasie lymphoïde primitive, ou *uveal lymphoid neoplasia*, elle est composée d'une prolifération de lymphocytes et d'histiocytes à faible degré de malignité prenant naissance dans le tissu uvéal. C'est une pathologie de l'adulte d'âge moyen (cinquante-six ans), touchant plus les hommes (62 %) et d'atteinte principalement unilatérale (92 %) [7]. Elle est aussi nommée lymphome choroïdien primitif par Coupland et entre dans la classification OMS en tant que lym-



phome EMZL (*Extranodal Marginal Zone B cell Lymphoma*), de faible grade de malignité [1, 69].

La symptomatologie oculaire est diverse :

– exophtalmie, ptosis, limitation de la motilité et diplopie par une possible infiltration orbitaire ;

– lésion (parfois multiples) saumonée de la conjonctive bulbaire supérieure, entourée de vaisseaux épiscléraux tortueux et dilatés (contrairement au lymphome conjonctival, ces lésions ne peuvent pas se mobiliser librement [7, 16]) ;

– réaction inflammatoire du segment antérieur, infiltration irienne, rubéose irienne, infiltration de l'angle iridocornéen pouvant donner une élévation de la pression intra-oculaire parfois douloureuse ;

– infiltrats choroïdiens achromes, isolé ou multiples, pouvant faire penser à une maladie de type *birdshot* ou à une sarcoïdose [1, 16], mal délimités et susceptibles d'être responsable d'une baisse d'acuité visuelle, d'un décollement de rétine exsudatif, de plis choriorétiniens au pôle postérieur, d'un remaniement de l'épithélium pigmentaire de la rétine en « taches de léopard », avec un vitré habituellement non inflammatoire.

Ces tumeurs sont très proches du carcinome métastatique uvéal, du mélanome diffus ou du syndrome d'effusion uvéal [7, 16]. Les lésions du fond d'œil évoluent lentement et peuvent rester stables pendant plusieurs années [16].

Il existe des différences avec les LIOP :

– unilatéralité, alors que le LIOP est plus volontiers bilatéral ;

– pas d'association au lymphome non hodgkinien (du système nerveux central ou systémique) ;

– infiltration rétinienne et vitréenne rare ;

– réponse fréquente à la corticothérapie systémique.

L'angiographie fluorescéinique n'est pas spécifique ; on retrouve parfois des hyperfluorescences en mottes, des infiltrats choroïdiens avec ou sans imprégnation tardive, des plis choroïdiens, des zones hyperfluorescentes par effet « fenêtre » de l'épithélium pigmentaire de la rétine, des œdèmes maculaires cystoïdes. Ont aussi été parfois décrites une hypofluorescence précoce et une hyperfluorescence tardive et modérée [1].

L'échographie B confirme l'épaississement choroïdien localisé ou diffus, concernant parfois uniquement les corps ciliaires, montrant une image hypoéchogène sans excavation choroïdienne associée avec, parfois, une infiltration de la sclère postérieure et la présence de nodules épiscléraux hypoéchogènes, sans interruption de la sclère qui semble saine [1].

La neuro-imagerie retrouve une infiltration orbitaire concomitante dans 67 % des cas, ne prenant pas le contraste, et peut confirmer l'épaississement choroïdien.

Le bilan systémique est négatif, retrouvant uniquement parfois une macroglobulinémie à IgM.

Le diagnostic s'établit devant une biopsie de lésion choroïdienne, conjonctivale ou orbitaire ; mais il faut noter que le pronostic d'une biopsie extraoculaire est parfois moins précis qu'une biopsie intra-oculaire, car les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques peuvent varier entre les deux. En reprenant l'examen morphologique et immunohistochimique après autopsie, des lésions classées initialement comme infiltrations lymphoïdes uvéales se sont avérées être des lymphomes à faible degré de malignité de type B, dont la valeur pronostique est encore inconnue mais pour lesquels il y aurait une association avec un risque de dissémination systémique [7]. Il faut donc réaliser de façon systématique un bilan d'extension systémique devant contenir au moins : numération-formule sanguine, électrophorèse des protéines sériques, tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et biopsie ostéomédullaire [7].

La conduite à tenir devant cette maladie oscille entre l'observation périodique, la corticothérapie par voie générale habituellement recommandée et la radiothérapie par irradiation orbitaire (20 à 40 grays) qui présente une excellente réponse thérapeutique. Cette pathologie est caractérisée par un faible taux de mortalité et de longues périodes de rémission pour ces patients atteints de lymphomes de faible degré de malignité traités par radiothérapie avec, en moyenne, 8 % de localisation systémique tardive sur un délai moyen de quatorze ans sans aucun décès [7].

Lymphome et sida

Le sida est un facteur de risque pour les maladies cancéreuses : on retrouve les maladies lymphoprolifératives de façon plus importante que dans la population générale. Le lymphome systémique non hodgkinien est la seconde cause de malignité chez le patient malade du sida. L'incidence du lymphome non hodgkinien du système nerveux central a été estimée entre 2 % et 6 % chez ces patients. Sur une étude de patients autopsiés, on a même retrouvé jusqu'à 12 % de lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central. Le risque de lymphome en général augmente avec la durée de la maladie, avec des risques de 8 % puis 11 % puis 20 % puis 57 % après une, deux, trois ou plus d'années de maladie. C'est en effet une complication tardive, touchant les patients typiquement lorsque leur taux de CD4 est inférieur à 100 cellules/mm^3 [16].

La maladie est similaire à celle des immunocompétents mais, en revanche, elle est très souvent déclenchée par le virus EBV. Les caractéristiques radiologiques sont un peu différentes : l'IRM peut montrer une maladie diffuse, plus qu'une masse prédominante, se développant vers les noyaux gris centraux et la matière blanche, avec en T2 une hyperintensité dans le pont, le cervelet et la substance blanche, par contraste avec la distribution périventriculaire et du corps calleux retrouvée volontiers chez les immunocompétents. Parfois, en tomodensitométrie, on retrouve comme un anneau rehaussé irrégulier, avec un œdème autour donnant un effet de masse, qui peut être très difficilement distinguable d'une toxoplasmose cérébrale, première cause de masse intracérébrale chez le patient sidéen. Les nécroses et les hémorragies ne sont pas rares. Pour le diagnostic, d'autres méthodes que la biopsie cérébrale se sont développées, grâce aux études comme celle de Cinque *et al*. sur des autopsies, où on retrouve 100 % de sensibilité et 98,5 % de spécificité pour la détection du lymphome non hodgkinien du système nerveux central par PCR EBV dans le liquide cérébrospinal [125]. Antinori *et al*., eux, ajoutent le PET-scan à la PCR EBV dans le liquide cérébrospinal : si ces deux éléments concordent, une thérapie est débutée ; s'il y a discordance entre les deux examens, une biopsie est réalisée [126].

Le traitement dépend de l'état général du patient ; avant tout, il faut mettre en place une thérapie antirétrovirale, puis une radiothérapie est typiquement utilisée car les cliniciens préfèrent éviter d'ajouter le risque d'une chimiothérapie sur des patients déjà immunodéprimés. La radiothérapie, contrairement à ce qui est observé chez les immunocompétents, n'aboutit souvent qu'à des rémissions partielles. La médiane de survie est de deux à cinq mois, le décès étant lié à la pathogenèse générale du sida. La majeure partie des études réalisées récemment chez les immunodéprimés retrouve une progression de la survie chez les patients traités à la fois par radiothérapie et chimiothérapie intraveineuse et intrathécale. Donc, au vu de l'efficacité des thérapeutiques antirétrovirales, on peut estimer désormais qu'on peut traiter les patients atteints de sida comme des immunocompétents, peut-être en modulant la chimiothérapie en fonction de leur état général [16].

Bibliographie

[1] Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, *36* : 564-578.
[2] Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH *et al*. Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina* 1997, *17* : 118-123.
[3] Melson MR, Mukai S. Intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol Clin* 2006, *46* : 69-77.
[4] Cooper EL, Riker JL. Malignant lymphoma of the uveal tract. *Am J Ophthalmol* 1951, *34* : 1153-1158.
[5] Yuile C. Case of primary reticulum cell sarcoma of the brain. Relationship of microglia to histiocytes. *Arch Pathol* 1938, *26* : 1037-1044.
[6] Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G *et al.* Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003, *241* : 860-870.
[7] Zografos L. Lymphomes oculaires. *In* : *Tumeurs intra-oculaires*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson, Paris, 2002 : 655-669.
[8] Kaplan HJ, Meredith TA, Aaberg TM *et al*. Reclassification of intraocular reticulum cell sarcoma (histiocytic lymphoma). Immunologic characterization of vitreous cells. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 707-710.
[9] Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988, *68* : 835-853.
[10] Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI *et al.* Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993, *100* : 1399-1406.
[11] Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ *et al*. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye* 2003, *17* : 513-521.
[12] Char DH, Ljung BM, Deschenes J *et al*. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *Br J Ophthalmol* 1988, *72* : 905-911.
[13] Char DH, Ljung BM, Miller T *et al*. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology* 1988, *95* : 625-630.
[14] Ridley ME, McDonald HR, Sternberg P Jr *et al*. Retinal manifestations of ocular lymphoma (reticulum cell sarcoma). *Ophthalmology* 1992, *99* : 1153-1160.
[15] Siegel MJ, Dalton J, Friedman AH *et al*. Ten-year experience with primary ocular 'reticulum cell sarcoma' (large cell non-Hodgkin's lymphoma). *Br J Ophthalmol* 1989, *73* : 342-346.
[16] Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. *Surv Ophthalmol* 2002, *47* : 81-124.
[17] Gill MK, Jampol L-M. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Surv Ophthalmol* 2001, *45* : 463-471.
[18] Walker J, Ober RR, Khan A *et al*. Intraocular lymphoma developing in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol* 1993, *17* : 331-336.
[19] Frenkel S, Hendler K, Siegal T *et al*. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 383-388.
[20] Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002, *95* : 193-202.
[21] Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002, *13* : 411-418.
[22] Corn BW, Marcus SM, Topham A *et al*. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 1997, *79* : 2409-2413.
[23] Coupland SE, Anastassiou G, Bornfeld N *et al*. Primary intraocular lymphoma of T-cell type: report of a case and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, *243* : 189-197.
[24] Davis JL. Diagnosis of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2004, *12* : 7-16.
[25] Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003, *101* : 275-292.
[26] Verbraeken HE, Hanssens M, Priem H *et al*. Ocular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study of nine cases. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 31-36.
[27] Levy-Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR *et al.* Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. *Retina* 2001, *21* : 281-284.
[28] Letzelter N, Rouberol F, Vasselon J *et al*. Lymphome oculaire primitif révélé par une uvéite antérieure. À propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 1999, *22* : 881-883.
[29] Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 822-829.
[30] Karma A, von Willebrand EO, Tommila PV *et al*. Primary intraocular lymphoma: improving the diagnostic procedure. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1372-1377.
[31] Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH *et al.* Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology* 1999, *106* : 1805-1810.
[32] Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW. Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. *J Neurosurg* 1984, *61* : 369-374.
[33] Mochizuki M, Singh AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2009, *17* : 69-72.
[34] Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F *et al*. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology* 2001, *108* : 386-399.
[35] Simon JW, Friedman AH. Ocular reticulum cell sarcoma. *Br J Ophthalmol* 1980, *64* : 793-799.
[36] Davis JL, Viciana AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 362-372.
[37] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M *et al.* Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 2002, *13* : 531-538.
[38] Levy-Clarke GA, Greenman D, Sieving PC *et al.* Ophthalmic manifestations, cytology, immunohistochemistry, and molecular analysis of intraocular metastatic T-cell lymphoma: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2008, *53* : 285-295.
[39] Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC *et al*. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 883-885.
[40] Intzedy L, Teoh SC, Hogan A *et al.* Cytopathological analysis of vitreous in intraocular lymphoma. *Eye* 2008, *22* : 289-293.
[41] Coupland SE, Hummel M, Muller HH, Stein H. Molecular analysis of immunoglobulin genes in primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 3507-3514.
[42] Shen DF, Herbort CP, Tuaillon N *et al*. Detection of Toxoplasma gondii DNA in primary intraocular B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2001, *14* : 995-999.
[43] Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V *et al.* Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 243-250.
[44] Freeman LN, Schachat AP, Knox DL *et al*. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology* 1987, *94* : 1631-1639.
[45] Blumenkranz MS, Ward T, Murphy S *et al*. Applications and limitations of vitreoretinal biopsy techniques in intraocular large cell lymphoma. *Retina* 1992, *12* : S64-S70.
[46] Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K *et al.* Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 2007, *18* : 1851-1855.
[47] Velez G, de Smet MD, Whitcup SM *et al*. Iris involvement in primary intraocular lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2000, *44* : 518-526.
[48] De Laey J-J. [Intra-ocular non-Hodgkin's lymphoma. Diagnostic aspects]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001 : 81-89.
[49] Velez G, Chan CC, Csaky KG. Fluorescein angiographic findings in primary intraocular lymphoma. *Retina* 2002, *22* : 37-43.
[50] Kirmani MH, Thomas EL, Rao NA *et al*. Intraocular reticulum cell sarcoma: diagnosis by choroidal biopsy. *Br J Ophthalmol* 1987, *71* : 748-752.
[51] Merchant A, Foster CS. Primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol Clin* 1997, *37* : 101-115.



[52] Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A review. *Semin Ophthalmol* 2006, *21* : 125-133.
[53] Fahim DK, Bucher R, Johnson MW. The elusive nature of primary intraocular lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2005, *25* : 33-36.
[54] Zaman AG, Graham EM, Sanders MD. Anterior visual system involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 184-187.
[55] Browning DJ, Fraser CM. Primary intraocular lymphoma mimicking multifocal choroiditis and panuveitis. *Eye* 2007, *21* : 880-881.
[56] Chan CC, Wallace DJ. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Control* 2004, *11* : 285-295.
[57] Fardeau C, Lee CP, Merle-Beral H *et al.* Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 886-894.
[58] Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH *et al*. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2004, *126* : 202-208.
[59] Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ *et al.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, *23* : 5034-5043.
[60] Cote TR, Manns A, Hardy CR *et al*. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996, *88* : 675-679.
[61] Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE *et al.* Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 1157-1160.
[62] Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol* 2007, *27* : 241-250.
[63] Merle-Beral H, Davi F, Cassoux N *et al.* Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol* 2004, *124* : 469-473.
[64] Chan CC, Whitcup SM, Solomon D *et al*. Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995, *120* : 671-673.
[65] Buggage RR, Whitcup SM, Nussenblatt RB *et al*. Using interleukin 10 to interleukin 6 ratio to distinguish primary intraocular lymphoma and uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : 2462-2463.
[66] Chan CC, Shen D, Hackett JJ *et al*. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 2003, *110* : 421-426.
[67] Cassoux N, Giron A, Bodaghi B *et al.* IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 3253-3259.
[68] Cassoux N, Merle-Beral H, Lehoang P *et al*. Interleukin-10 and intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology* 2001, *108* : 426-427.
[69] Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004, *242* : 901-913.
[70] Akpek EK, Maca SM, Christen WG *et al*. Elevated vitreous interleukin-10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology* 1999, *106* : 2291-2295.
[71] Sen HN, Chan CC, Byrnes G *et al*. Intravitreal methotrexate resistance in a patient with primary intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2008, *16* : 29-33.
[72] Buggage RR, Velez G, Myers-Powell B *et al*. Primary intraocular lymphoma with a low interleukin 10 to interleukin 6 ratio and heterogeneous IgH gene rearrangement. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 1239-1242.
[73] Margolis R. Diagnostic vitrectomy for the diagnosis and management of posterior uveitis of unknown etiology. *Curr Opin Ophthalmol* 2008, *19* : 218-224.
[74] Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH *et al*. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 139-144.
[75] Mruthyunjaya P, Jumper JM, McCallum R *et al*. Diagnostic yield of vitrectomy in eyes with suspected posterior segment infection or malignancy. *Ophthalmology* 2002, *109* : 1123-1129.
[76] Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M *et al*. Assessment of HOPE fixation in vitrectomy specimens in patients with chronic bilateral uveitis (masquerade syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, *243* : 847-852.
[77] Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB *et al*. Immunocytochemical staining of vitreous cells. Indications, techniques, and results. *Ophthalmology* 1992, *99* : 250-256.
[78] Hoeve MA, Krol AD, Philippo K *et al.* Limitations of clonality analysis of B cell proliferations using CDR3 polymerase chain reaction. *Mol Pathol* 2000, *53* : 194-200.
[79] Finger PT, Papp C, Latkany P *et al*. Anterior chamber paracentesis cytology (cytospin technique) for the diagnosis of intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 690-692.
[80] Gunduz K, Shields JA, Shields CL *et al.* Transscleral choroidal biopsy in the diagnosis of choroidal lymphoma. *Surv Ophthalmol* 1999, *43* : 551-555.
[81] Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A *et al.* Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998, *9* : 849-855.
[82] Shen DF, Zhuang Z, LeHoang P *et al.* Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection of immunoglobulin gene rearrangement and translocation in primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1664-1669.
[83] Lobo A, Okhravi N, Adamson P *et al*. Protocol for the use of polymerase chain reaction in the detection of intraocular large B-cell lymphoma in ocular samples. *J Mol Diagn* 2007, *9* : 113-121.
[84] Touitou V, Bodaghi B, de Kozak Y *et al*. Animal models of intraocular lymphomas. *Ophthalmic Res* 2008, *40* : 208-211.
[85] Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM *et al*. Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999: a population-based analysis. *Cancer* 2005, *104* : 2466-2472.
[86] Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS *et al.* Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006, *24* : 5711-5715.
[87] Nelson DF, Martz KL, Bonner H *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, *23* : 9-17.
[88] Mead GM, Bleehen NM, Gregor A *et al.* A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma : cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000, *89* : 1359-1370.
[89] Ferreri A-J, Blay J-Y, Reni M *et al.* Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003, *21* : 266-272.
[90] Blay J-Y, Conroy T, Chevreau C *et al.* High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998, *16* : 864-871.
[91] Ferreri A, Foppoli M, Martelli M. Randomized phase II trial of primary chemotherapy with high dose methotrexate alone or associated with high dose cytarabine for patients with primary CNS lymphomas. *Ann Oncol* 2008, *19* : suppl. 4, Abstract 65.
[92] Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S *et al.* Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002, *20* : 231-236.
[93] DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC *et al*. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma : Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002, *20* : 4643-4648.
[94] Ferreri AJ, Dell'Oro S, Foppoli M *et al.* MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology* 2006, *66* : 1435-1438.

[95] Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J *et al*. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, *24* : 4570-4574.
[96] Kiewe P, Fischer L, Martus P *et al*. Primary central nervous system lymphoma: monocenter, long-term, intent-to-treat analysis. *Cancer* 2008, *112* : 1812-1820.
[97] O'Brien P, Roos D, Pratt G *et al.* Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000, *18* : 519-526.
[98] Omuro AM, DeAngelis LM, Yahalom J *et al*. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma : an intent-to-treat analysis with complete follow-up. *Neurology* 2005, *64* : 69-74.
[99] Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H *et al.* High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003, *21* : 4483-4488.
[100] Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000, *18* : 3144-3150.
[101] Freilich RJ, Delattre J-Y, Monjour A *et al*. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996, *46* : 435-439.
[102] Herrlinger U, Kuker W, Uhl M *et al.* NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005, *57* : 843-847.
[103] Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O *et al.* Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003, *21* : 2726-2731.
[104] McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE *et al.* Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000, *46* : 51-60.
[105] Ng S, Rosenthal MA, Ashley D *et al*. High-dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro Oncol* 2000, *2* : 40-44.
[106] Omuro AM, Taillandier L, Chinot O *et al*. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 2007, *85* : 207-211.
[107] Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A *et al.* Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003, *21* : 4489-4495.
[108] Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA *et al.* Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991, *9* : 1580-1590.
[109] Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D *et al.* Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998, *16* : 3000-3006.
[110] Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C *et al*. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999, *43* : 259-268.
[111] Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA *et al*. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 2008, *70* : 401-402.
[112] Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA *et al.* High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2009, *11* : 211-215.
[113] Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH *et al.* Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004, *10* : 5643-5646.
[114] Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM *et al*. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, *23* : 1507-1513.
[115] Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L *et al.* Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008, *26* : 2512-2518.
[116] Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 1999, *79* : 530-534.
[117] Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP *et al.* Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 2005, *23* : 2233-2239.
[118] Spectre G, Gural A, Amir G *et al*. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann Oncol* 2005, *16* : 450-454.
[119] Zaldivar RA, Martin DF, Holden JT *et al*. Primary intraocular lymphoma: clinical, cytologic, and flow cytometric analysis. *Ophthalmology* 2004, *111* : 1762-1767.
[120] Bataille B, Delwail V, Menet E *et al.* Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000, *92* : 261-266.
[121] Krumbholz M, Theil D, Derfuss T *et al.* BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med* 2005, *201* : 195-200.
[122] Ponzoni M, Berger F, Chassagne-Clement C *et al.* Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2007, *138* : 316-323.
[123] Saenz AD, Amador A, Ruiz BM *et al*. Cytofluorographic and molecular identification of a CD8-positive, TCR-alpha/beta-negative intraocular T cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2007, *1* : 114.
[124] Weisenthal R, Frayer WC, Nichols CW *et al*. Bilateral ocular disease as the initial presentation of malignant lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1988, *72* : 248-252.
[125] Cinque P, Brytting M, Vago L *et al.* Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993, *342* : 398-401.
[126] Antinori A, De Rossi G, Ammassari A *et al.* Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1999, *17* : 554-560.

Chapitre 49

Mélanome uvéal et réaction inflammatoire

L. Kodjikian

Le mélanome de l'uvée est la tumeur intraoculaire primitive maligne la plus fréquente dans la population caucasienne adulte. Son incidence en France a été estimée à 0,73 pour 100 000 habitants par an [1]. Ainsi, il y aurait environ quatre cents à cinq cents nouveaux cas annuellement en France. Il faut, nous semble-t-il, tout de suite distinguer deux entités cliniques différentes : la pseudo-uvéite qui risque de retarder le diagnostic de mélanome et le mélanome uvéal qui peut être associé à une inflammation oculaire.

Mélanome et pseudo-uvéite

Un piège diagnostique classique est représenté par la présence de cellules pigmentées voire érythrocytaires et non de cellules inflammatoires, pouvant ainsi faussement faire évoquer le diagnostic d'uvéite antérieure. Cette situation est plutôt rencontrée en cas de mélanome uvéal irien. Le mélanome irien est la tumeur primitive de l'iris la plus fréquente mais reste néanmoins une tumeur oculaire rare. Il représente 65 % à 72,4 % des tumeurs primitives iriennes [2, 3], mais seulement 2 % à 10 % de l'ensemble des mélanomes de l'uvée [4]. En cas de dispersion pigmentaire mélanique, autrement dit d'essaimage cellulaire, on peut retrouver un tyndall pigmentaire de chambre antérieure, des précipités rétrodescemétiques de type faisceau de Krukenberg (fig. 49-1), mais aussi une dispersion angulaire ou zonulaire (fig. 49-2). Ces précipités sont pigmentés par définition, mais aussi diffus et non spiculés. Avec un peu d'expérience, on les distingue assez facilement des précipités inflammatoires. Néanmoins, une véritable inflammation de la chambre antérieure est possible, même si elle est rare (1,5 % à 4 %) en cas de mélanome irien [4, 5]. L'examen de l'iris, systématique en cas d'uvéite antérieure, doit donc s'attacher à rechercher — en plus des classiques nodules, synéchies, atrophie ou hétérochromie — un syndrome pigmentaire et une tuméfaction ou tumeur irienne.

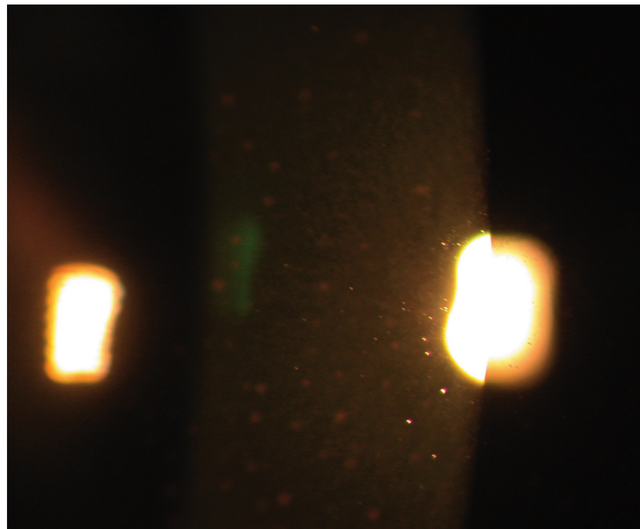


Fig. 49-1 ***Précipités rétrodescemétiques pigmentés de type faisceau de Krukenberg dans le cadre d'un mélanome irien.***

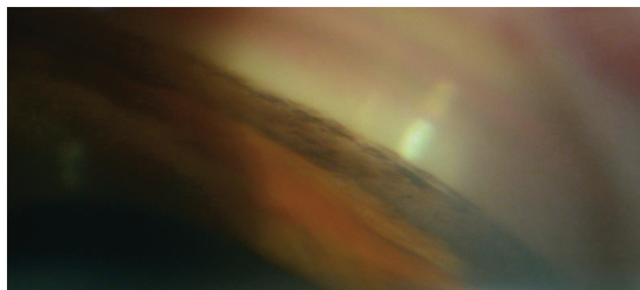


Fig. 49-2 ***Hyperpigmentation angulaire dans le cadre d'un mélanome irien.***

Mélanome et uvéite

Les mélanomes de l'uvée produisent des réactions cliniques et histologiques inflammatoires bien connues, dues à une rupture de la barrière hémato-oculaire. Ces réactions inflammatoires se traduisent par un décollement de rétine exsudatif prétumoral, péritumoral ou à distance, souvent en rétine inférieure, ou par un œdème maculaire cystoïde [6, 7]. Plus rarement, des uvéites postérieures à type de hyalite, des uvéites antérieures, des épisclérites, voire des panophtalmies ont été rapportées [8, 9]. Quasiment aucune description clinique des uvéites n'est retrouvée dans la littérature. Tout au plus retrouve-t-on la notion d'uvéite antérieure non granulomateuse [8]. Parfois, la réaction inflammatoire peut induire la formation de synéchies antérieures et/ou postérieures et entraîner une séclusion pupillaire [10]. Fraser et Font ont rapporté en 1979 un taux de 4,9 % (*n* = 22) d'inflammation oculaire clinique sur une série de quatre cent cinquante yeux énucléés pour mélanome uvéal postérieur. Huit patients présentaient une épisclérite et les quatorze autres une uvéite, principalement antérieure, une endophtalmie, voire une panophtalmie compliquée parfois de cellulite orbitaire [8]. Les auteurs concluent que certaines épisclérites correspondent en réalité à des vaisseaux sentinelles, par définition dilatés, faisant croire à tort à une inflammation locale de surface (fig. 49-3). Ces vaisseaux sont en regard des tumeurs et ne témoignent que rarement d'une effraction sclérale. L'endophtalmie, la panophtalmie et la cellulite orbitaire sont des formes majeures d'expression d'une réaction inflammatoire. Cette dernière est excessive et consécutive aux médiateurs pro-inflammatoires libérés massivement par la nécrose tumorale et les tissus oculaires ischémiques (décollement de rétine total ou subtotal, occlusion vasculaire, néovascularisation irienne, hypertonie oculaire) [8, 11].

Il est possible de quantifier la réaction inflammatoire de segment antérieur (barrière hémato-oculaire) à l'aide du *laser flare meter*, et de segment postérieur (barrière hématorétinienne) à l'aide de la fluorophotométrie [12].

Une différence de flare de 5 à 7 ph/ms (nombre de photons par milliseconde) est considérée comme cliniquement significative [13]. Différentes études ont montré que le *flare* est plus élevé en cas de mélanome uvéal. Castella *et al.* ont retrouvé des niveaux moyens de *flare* de 8 ph/ms dans le groupe des petits mélanomes (épaisseur de moins de 3 mm et diamètre de moins de 10 mm), de 16 ph/ms dans le groupe des moyens ou gros mélanomes (épaisseur de 3 à 10 mm et diamètre de 10 à 20 mm), de 24 ph/ms dans le groupe des très gros mélanomes (épaisseur de plus de 10 mm et diamètre de plus de 20 mm), tandis qu'il était de 5 ph/ms dans les groupes contrôles [13]. Une augmentation de 5 ph/ms ou plus entre le groupe témoin et le groupe mélanome est présente dans 63 % des cas, de 7 ph/ms ou plus dans 51 % des cas de cette série (93 % dans le groupe des très gros mélanomes). Küchle *et al.* ont mesuré des *flare* à 21 ± 12 ph/ms chez les patients atteints de mélanome, à 4 ± 2 ph/ms chez les patients atteints de tumeurs oculaires bénignes et à 4 ± 1 ph/ms chez les patients témoins [7]. Néanmoins, il serait en pratique dangereux de vouloir utiliser le *flare* pour distinguer les tumeurs malignes des tumeurs bénignes [13]. Il est intéressant de noter que la valeur du *flare* est bien moins élevée chez les patients atteints de mélanome par rapport aux patients atteints d'uvéite. Selon les études, le degré de réaction inflammatoire est directement corrélé soit à l'épaisseur tumorale, à l'importance du décollement de rétine secondaire exsudatif, à la nécrose tumorale et à la présence d'une hémorragie [7], soit à l'épaisseur tumorale, au volume tumoral et non au diamètre tumoral, à la localisation de la marge antérieure de la tumeur, à l'atteinte du corps ciliaire et à la rupture de la membrane de Bruch [13].

La fluorophotométrie du vitré peut quant à elle évaluer la rupture de la barrière hémato-oculaire postérieure, même si la facilité d'exécution du *laser flare meter* et son innocuité tendent à faire délaisser cette première [9]. La fluorescence du vitré est mesurée en ng/ml avant et après injection de fluorescéine à 20 %. Dans cette étude pilote, quatorze patients atteints de mélanome uvéal ont été examinés. La fluorophotométrie s'est révélée plus importante en cas de mélanome, notamment dans le groupe présentant une épaisseur de plus de 6 mm.

Les mécanismes expliquant la rupture de la barrière hémato-oculaire dans le cadre du mélanome uvéal ne sont pas connus. La mélanine a des propriétés inflammatoires, prouvées dans des études expérimentales animales. Elle pourrait se lier à différents composants sériques, tels que les anticorps [14]. Ceci pourrait expliquer pourquoi les mélanomes de grands volumes auraient tendance à rompre davantage la barrière hémato-oculaire. D'autres facteurs pourraient être les altérations rétiniennes vasculaires au sein du mélanome, l'infiltration lymphocytaire et la quantité de nécrose tumorale [15, 16]. Enfin, le VEGF sécrété par les tissus hypoxiques a aussi été impliqué, au même titre que dans la rétinopathie diabétique [13].

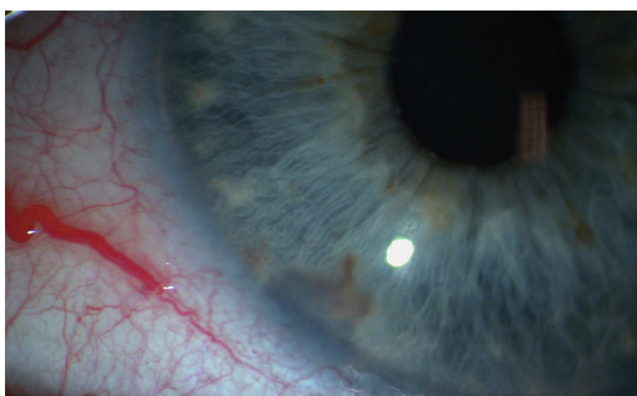


Fig. 49-3 ***Mélanome irien circonscrit inférieur, avec vaisseau sentinelle conjonctival en regard, pouvant parfois simuler une épisclérite.***

CONCLUSION

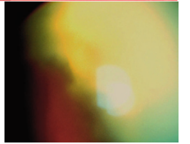
Les inflammations oculaires, notamment à type d'uvéite, sont possibles au cours des mélanomes uvéaux. Le diagnostic différentiel est représenté plus spécifiquement en cas d'uvéite par les masses choroïdiennes granulomateuses ou par les sclérites postérieures. En cas de mélanome uvéal, l'inflammation infraclinique semble fréquente, alors que les signes cliniques sont plutôt rarement retrouvés. Le *laser flare meter* est plutôt employé en recherche clinique et n'a pas encore prouvé son utilité dans le diagnostic ou le pronostic des tumeurs malignes oculaires.

Bibliographie

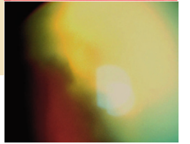
[1] Vidal J-L, Bacin F, Albuisson E *et al*. Mélanome 92. Étude épidémiologique des mélanomes uvéaux en France. *J Fr Ophtalmol* 1995, *18* : 520-528.

[2] Duke J, Dunn S. Primary tumors of the iris. *Arch Ophthalmol* 1958, *59* : 204-214.

[3] Ashton N. Primary tumours of the iris. *Br J Ophthalmol* 1964, *48* : 650-668.



[4] Shields CL, Shields JA, Materin MA *et al.* Iris melanoma. Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 2001, *108* : 172-178.
[5] Arentsen JJ, Green WR. Melanoma of the iris: report of 72 cases treated surgically. *Ophthalmic Surg* 1975, *6* : 23-37.
[6] Shields JA. *Atlas of intraocular tumors*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
[7] Kuchle M, Nguyen NX, Naumann GO. Quantitative assessment of the blood-aqueous barrier in human eyes with malignant or benign uveal tumors. *Am J Ophthalmol* 1994, *117* : 521-528.
[8] Fraser DJ Jr, Font RL. Ocular inflammation and hemorrhage as initial manifestations of uveal malignant melanoma. Incidence and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1979, *97* : 1311-1314.
[9] Frau E, Grégoire-Cassoux N, Offret M *et al*. Étude de la rupture de la barrière hémato-oculaire par fluorophotométrie du vitré chez des patients porteurs d'un mélanome de l'uvée. *J Fr Ophtalmol* 1998, *21* : 409-413.
[10] Zografos L. *Tumeurs intraoculaires.* Masson, Paris, 2002 : 709.
[11] Jones H, Manners R, Elkington AR *et al.* Complete infarction of the eye complicating a choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 471-472.
[12] Herbort C, Guex-Crosier Y, de Ancos E *et al.* Use of laser flare photometry to assess and monitor inflammation in uveitis. *Ophthalmology* 1997, *104* : 64-71.
[13] Castella AP, Bercher L, Zografos L *et al.* Study of the blood-aqueous barrier in choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 354-357.
[14] Kaya M, Edward D, Tessler H *et al.* Augmentation of intraocular inflammation by melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, *33* : 522-531.
[15] Rahi AH, Agrawal PK. Prognsotic parameters in choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977, *97* : 368-372.
[16] Cantrill H, Cameron D, Ramsay R *et al.* Retinal vascular changes in malignant melanoma of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1984, *97* : 411-418.



Chapitre 50

Rétinopathies paranéoplasiques : syndromes *Cancer-Associated Retinopathy* (CAR) et *Melanoma-Associated Retinopathy* (MAR)

C. Cochard-Marianowski, S. Benchekroun-Bettembourg

Les rétinopathies paranéoplasiques sont très rares et de diagnostic difficile, volontiers retardé. Elles regroupent les manifestations rétiniennes survenant chez des patients atteints de cancer systémique. Ces rétinopathies devront être distinguées des autres rétinopathies auto-immunes non liées à une tumeur (AZOOR, MEWDS, choriorétinopathie de type *birdshot*, sarcoïdose…) et des autres atteintes rétiniennes liées aux cancers ou à leurs traitements : métastases, infections, ischémie, troubles métaboliques, toxicité médicamenteuse rétinienne directe…

Il existe deux tableaux :

– le syndrome MAR (*Melanoma-Associated Retinopathy*), qui survient au cours d'un mélanome métastasé ;

– le syndrome CAR (*Cancer-Associated Retinopathy*), rétinopathie paranéoplasique associée à un cancer le plus souvent non connu initialement.

Ces rétinopathies, assimilées aux autres syndromes paranéoplasiques neurologiques, sont liées à un processus auto-immun médié par des anticorps anti-antigènes présents sur la tumeur et le tissu neurologique concerné, nommés antigènes onconeuronaux [1] (tableau 50-I). Il existe d'autres manifestations oculaires paranéoplasiques qui ne sont pas décrites ici : syndrome myasthénique paranéoplasique, ou syndrome de Lambert-Eaton, le plus fréquent, prolifération mélanocytaire uvéale (BDUMP), neuropathies optiques paranéoplasiques, sclérites paranéoplasiques…

CAR (*Cancer-Associated Retinopathy*) : rétinopathie associée au cancer

Cette rétinopathie auto-immune progressive subaiguë, décrite pour la première fois par Sawyer en 1976 [7], se retrouve autant chez les hommes que chez les femmes. Le cancer le plus souvent en cause est le cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules (trente-huit cas

Tableau 50-I – Principaux antigènes détectés dans les rétinopathies paranéoplasiques (d'après Adamus, 2009 [56]).

Cancers	Antigènes (kDa)		Délai de découverte des anticorps par rapport à celle du cancer
Seins	23, 30, 40, 46	Énolase, recoverine	
Cancers gynécologiques	23, 35, 46, 75, 84	Recoverine (endomètre), énolase (col)	
Poumons	23, 30, 35, 40, 46, 68, 100	Recoverine (petites cellules), CAII, PDE	Peut précéder
Côlon	30, 40, 46	Transducine, CAII	Peut précéder
Prostate	30, 46, 23, 40	Énolase, CAII	Peut précéder
Cancers hématologiques	46, 67, 62, 23	Énolase	
Mélanomes	40, 46	Transducine, énolase	Peut précéder

CAII, anhydrase carbonique II ; PDE, phosphodiestérase.

sur cinquante rapportés dans une revue de littérature de 2003 [2]), suivi des cancers gynécologiques (endomètre, sein et ovaires), digestifs (côlon, pancréas, rate), puis adénocarcinome pulmonaire, cancers ORL, de la prostate, du thymus, lymphome… (tableau 50-II).

CLINIQUE, CHAMP VISUEL

L'atteinte est bilatérale, indolore, souvent asymétrique au début, parfois séquentielle ; elle précède de quelques semaines ou mois la découverte du cancer. Les symptômes cliniques correspondent à la destruction des cônes et des bâtonnets :

– pour les cônes : photosensibilité, éblouissement prolongé, baisse d'acuité visuelle, perturbation de la vision des couleurs, scotome central au champ visuel ;

– pour les bâtonnets : cécité nocturne, adaptation prolongée à l'obscurité, scotome annulaire (*ring-like scotoma*) et atteinte périphérique du champ visuel (fig. 50-1).

Le fond d'œil est normal au début puis apparaissent en quelques mois des modifications : rétrécissements artériolaires, modifications de l'épithélium pigmentaire parfois très importantes [13, 23], pâleur papillaire (fig. 50-2). Plus rarement surviennent des signes inflammatoires : cellules intracamérulaires et intravitréennes, engainements vasculaires (artérioles et veines) [3]. Quelques cas d'atteinte exclusive des cônes ont été rapportés dans la littérature (dysfonction des cônes associée aux cancers) [2].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le bilan électrophysiologique, souvent normal au début, évolue vers une altération sévère des réponses photopiques et scotopiques à l'électrorétinogramme jusqu'à l'extinction de celui-ci (fig. 50-3).

De nombreux anticorps sont en cause, notamment (tableaux 50-III et 50-IV) :

– les anticorps anti-recoverine (23 kDa), qui bloquent la fonction de la recoverine, régulateur de la phosphorylation de la rhodopsine calcium-dépendant, et entraîne l'apoptose des photorécepteurs et des cellules bipolaires [3, 4, 6, 12, 20, 27, 28] ;

– les anticorps anti-α-énolase (46 kDa), qui réduisent la survie cellulaire à l'hypoxie et jouent un rôle dans la dégénérescence rétinienne du CAR [2, 17, 21] ;

– les anticorps anti-TULP-1 (*tubby-like protein 1*), retrouvés dans un CAR lié à un cancer de l'endomètre, qui agissent contre le segment interne des photorécepteurs [5] ;

– les anticorps contre des protéines sensibles au choc thermique (HSC70), potentialisant l'action des anticorps anti-recoverine [12, 22, 23, 28].

D'autres anticorps de différents poids moléculaires pourraient aussi être en cause (anticorps anti-anhydrase carbonique II, 40 kDa, 45 kDa, 60 kDa, PTB-*like* protéine, protéines de type « neurofilaments »…) [28, 56].

Les lymphocytes T activés joueraient également un rôle dans certaines de ces rétinopathies, qui pourraient être liées à un dysfonctionnement thymique et une perte de la tolérance immunitaire normale vis-à-vis des antigènes rétiniens [6, 10, 34, 52].

Dans une publication récente vient d'être rapporté un cas de CAR lié à un thymome avec présence d'anticorps de 145 kDa agissant contre le segment externe des photorécepteurs (anti-IRBP, *Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein*) compliqué de néovascularisation maculaire traitée par photothérapie dynamique [55].

Certaines rétinopathies dégénératives sans cancer détectable après au moins cinq ans de suivi présentent également des anticorps, notamment des anticorps anti-recoverine ou anti-α-énolase. On parle alors de rétinopathie associée à la recoverine ou l'anti-α-énolase, ou rétinopathie semblable aux CAR (*CAR-like retinopathy*) [8, 9, 32, 33]. Quant au tableau associant une rétinopathie à une neuropathie auto-immune avec différents anticorps et sans cancer, il est dénommé ARRON (*Autoimmune-Related Retinopathy and Optic Neuropathy*). Par ailleurs, de nombreuses tumeurs expriment la recoverine de façon aberrante mais ne sont pas associées à une rétinopathie [12]. L'atteinte des cellules de Müller par des anticorps anti-antigène de 35 kDa pourrait expliquer d'autres tableaux de rétinopathie progressive ; cliniquement, l'évolution semble plus lente, volontiers séquentielle, parfois familiale avec atteinte de sujets jeunes. Enfin, certaines formes de CAR liées à des anticorps anti-cellules bipolaires sont très proches du MAR [29, 30].

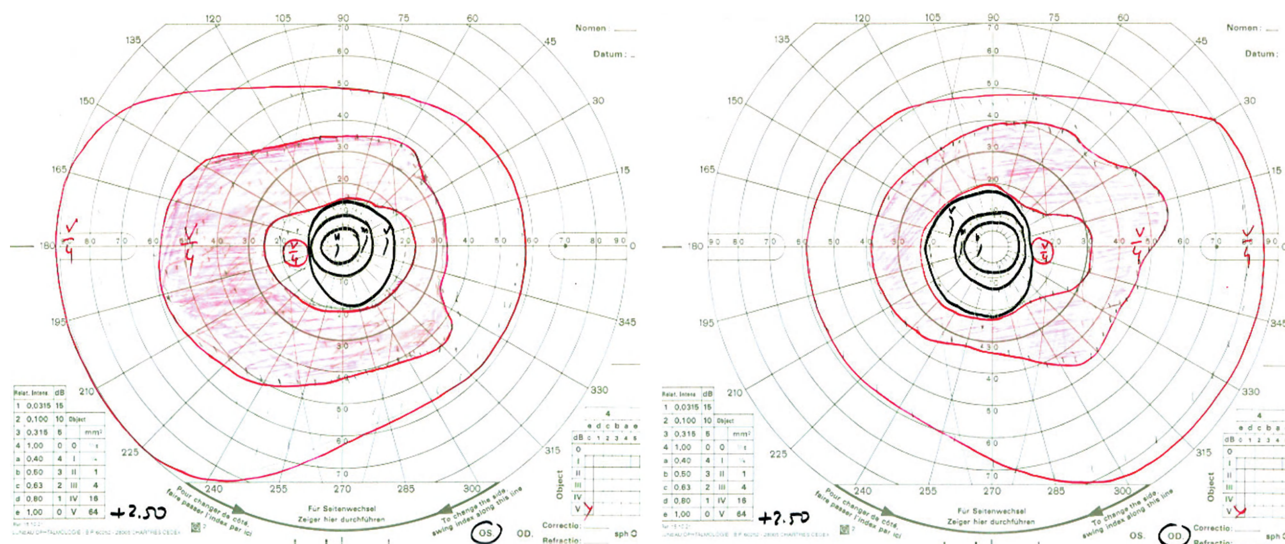


Fig. 50-1 ***Champ visuel de Goldmann au cours d'un CAR.***

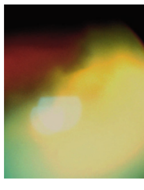


Tableau 50-II – Observations cliniques de CAR : revue de la littérature.

Références	Cas âge	Cancer associé	Tableau clinique	Examens complémentaires	Anatomopathologie et anticorps	Traitements
Ohnishi, 1993 [15]	H, 50 ans	Cancer pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle bilatérale Cécité nocturne Cellules en chambre antérieure et vitré Engainements veineux périphérique et rétrécissements artériolaires	Champ visuel : scotome annulaire Angiographie : imprégnation des parois veineuses au début de l'évolution ERG : plats ODG	Destruction des segments externes des photorécepteurs Immunomarquage des cellules ganglionnaires Anticorps : 48 kDa et 24 kDa	Amélioration transitoire sous prednisone
Bidegain, 2005 [24]	H, 66 ans	Cancer pulmonaire à petites cellules	Perte de la vision des couleurs	NC	Protéine sensible au choc thermique de 65 kDa	Disparition des signes ophtalmiques lors du traitement du cancer (chirurgie, chimioradiothérapie)
Brink, 1997 [25]	F, 67 ans	Carcinome à petites cellules de l'endomètre	Baisse d'acuité visuelle Hypermétropisation Épithélium pigmentaire : taches « léopard » Accumulation de liquide sous-rétinien Décollement de rétine exsudatif	Angiographie : taches hyperfluorescentes ; accumulation du colorant	NC	Aggravation progressive (« compte les doigts ») malgré radiothérapie
Takahashi, 2008 [57]	H, 70 ans	Carcinome pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle majeure bilatérale asymétrique Cécité nocturne FO : rétrécissements vasculaires	Champ visuel : scotome annulaire ERG éteint	NC	Amélioration de l'acuité visuelle avec association chimiothérapie + radiothérapie + corticoïdes
Polans, 1995 [6]	H, 62 ans	Carcinome pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle bilatérale brutale, diminution de la vision des contrastes FO normal	Vision des couleurs : altérée Champ visuel : rétréci ERG : atteinte cônes et bâtonnets IRM : normale	Anticorps anti-recoverine Réponse lymphocytaire modérée à la recoverine	NC
Adamus, 1993 [26]	F, 64 ans	Carcinome pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle rapidement progressive jusqu'à cécité FO normal	Champ visuel : constriction majeure ERG : éteint OD, très réduit OG Scanner cérébral : normal	Destruction de la couche des photorécepteurs, infiltration inflammatoire sous-rétinienne Anticorps anti-recoverine	Décès rapide
Whitcup, 1998 [8]	F, 62 ans	NC Ablation d'une tumeur bénigne de parotide gauche 4 mois avant	Baisse d'acuité visuelle ODG indolore rapidement progressive malgré corticothérapie, jusqu'à la cécité LAF : quelques cellules en chambre antérieure et petit flare FO : vitrite bilatérale et engainements vasculaires, puis atrophie optique, rétrécissements vasculaires et altérations de l'épithélium pigmentaire	Champ visuel : constriction au V/4 ERG : éteint IRM : normales (2) Ponction lombaire : petite hyperprotéinorachie Bilan étiologique étendu négatif	Anticorps anti-recoverine Réponse cellulaire contre la recoverine +++ Anticorps anti-antigène S rétinien	Corticothérapie non efficace
Adamus, 1996 [17]	8 patients	Cancers : poumon (2), sein, rate, prostate, gastro-intestinal, glandes salivaires, leucémie lymphoïde chronique	Baisse d'acuité visuelle majeure bilatérale FO : 4 cas normaux ; 2 cas de pâleur papillaire ; 2 cas d'atrophie rétinienne	Champ visuel : constriction plus ou moins sévère, sauf un œil ERG : tous atteints, parfois éteints (5 yeux)		NC

Tableau 50-II – Observations cliniques de CAR : revue de la littérature. (suite)

Références	Cas âge	Cancer associé	Tableau clinique	Examens complémentaires	Anatomopathologie et anticorps	Traitements
Katsuda, 2002 [10]	F, 41 ans	Thymome et myasthenia gravis	Photophobie, cécité nocturne, constriction du champ visuel Baisse d'acuité visuelle séquentielle et altérations de la vision des couleurs secondaires FO : ↓ calibre artères périphériques, pâleur papillaire, modification de l'épithélium pigmentaire maculaire puis altérations de l'épithélium pigmentaire diffuses en mottes et Øcalibre des veines	Angiographie : altérations de l'épithélium pigmentaire diffuses ERG initial : diminution du signal puis, en 3 mois, signal non enregistrable Scanner, IRM, ponction lombaire : normaux Radiographie pulmonaire, scanner thoracique : thymome	Anticorps anti-acéthylcholine Anticorps anti-recoverine : taux chutant avec traitement initial	Initialement, plasmaphérèse et bolus de méthylprednisone : amélioration transitoire de l'acuité visuelle et aggravation du champ visuel Puis exérèse tumeur et radiothérapie Évolution inéluctable jusqu'à cécité malgré poursuite corticothérapie et anticorps non détectables
Lee, 2007 [13]	H, 47 ans	Carcinome hépatocellulaire	Baisse d'acuité visuelle FO : taches gris-brun rondes confluentes au niveau de l'épithélium pigmentaire et décollement séreux du pôle postérieur Évolution : ↑ du nombre et confluence progressive des taches	Angiographie : effet « fenêtre », pas de diffusion Champ visuel : rétrécissement concentrique OCT : alternance de zones de perte de l'épithélium pigmentaire et de zones avec dépôts ERG : ↓ signal ondes a et b	Anticorps anti-recoverine	Corticothérapie sous-ténonienne Décès rapide
Misiuk-Hojlo, 2007 [14]	F, 47 et 54 ans	Cancers du sein connus 2 CAR sur 295 cancers du sein	Baisse d'acuité visuelle bilatérale FO : rétrécissement artériolaire	Champ visuel : altérés 1 : scotome annulaire 2 : constriction ERG : altérés	Anticorps anti-α-énolase	NC
Yoon, 1 999 [16]	F, 35 ans	Cancer ovarien et endométrial 2 ans avant Récidive abdominale Pas de métastase	Baisse d'acuité visuelle bilatérale FO : Taches léopard de l'épithélium pigmentaire et liquide sous-rétinien ODG	Angiographie : hyperfluorescence au niveau des taches, accumulation sous-rétinienne du colorant ERG : ↓ ondes b scotopique et photopique puis extinction	Anticorps contre antigène non connu de 45 kDa	Stabilisation transitoire sous prednisolone Puis aggravation de l'acuité visuelle jusqu'à perception des mouvements
Ohguro, 2004 [19]	18 cas : 7 F 11 H 44 à 89 ans (moyenne 65 ans)	Cancers pulmonaires à petites cellules : 7 Adénocarcinome du poumon : 3 Prostate 2 Thymome 2 Sein : 1 Ovaire : 1 Pancréas : 1 Estomac : 1	Baisse d'acuité visuelle bilatérale : 18 cas (moins de 1/10 sur au moins un œil : 17) FO : atteintes le plus souvent bilatérales Rétrécissements artériels : 12 cas Atrophie choriorétinienne : 11 cas Iritis : 2 cas Vitrite : 1 cas	Champ visuel : – scotomes annulaires : 6 – scotome central 3 – constriction centrale : 8 – déficit diffus : 2 – scotome arciforme : 2 ERG : – non mesurable : 10 – baisse ondes a et b : 8	Anticorps anti-recoverine : 18 Anticorps anti-protéines sensibles au choc thermique HSC70 : 6 cas Autres anticorps : 4 cas Tests répétés négatifs au début : 7 cas	NC
Dot, 2005 [21]	H, 61 ans	Carcinome pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle brutale OG Photophobie ODG Baisse d'acuité visuelle OD secondaire Vitrite modérée FO normal puis pâleur papillaire	ERG normal Angiographie : normale Champ visuel : – îlot nasal résiduel OG – hyposensibilité centrale OD	Anticorps anti-α-énolase	Amélioration transitoire sous bolus corticoïdes Décès en 3 mois malgré chirurgie

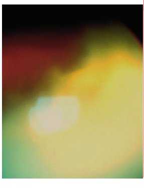


Tableau 50-II – Observations cliniques de CAR : revue de la littérature. (suite)

Références	Cas âge	Cancer associé	Tableau clinique	Examens complémentaires	Anatomopathologie et anticorps	Traitements
Kobayashi, 2007 [22]	H, 66 ans	Carcinome pulmonaire à petites cellules	Baisse d'acuité visuelle progressive Découverte de la tumeur pulmonaire 9 mois plus tard dans bilan d'une toux Baisse d'acuité visuelle à nouveau 2 mois après fin du traitement : FO : pâleur papillaire et rétrécissement artériolaire	Angiographie : diffusion à partir des parois veineuses, altérations de l'épithélium pigmentaire	Anticorps anti-recoverine persistants	Amélioration transitoire sous corticoïdes 60 mg par jour Traitement chimiothérapie + radiothérapie Survie 9 ans Puis cancer urétéral sans métastases
Saito, 2005 [23]	F, 66 ans	Carcinome endométrial	Baisse d'acuité visuelle bilatérale et cécité nocturne depuis 2 mois Iridocyclite modérée ODG Cataracte sous-capsulaire OG FO : décollement séreux rétinien inf. ODG + nombreuses taches cf. nævus	Angiographie : diffusion NO et remplissage décollement séreux rétinien, hyperfluorescence des taches ERG : éteint Champ visuel : rétrécissement concentrique ODG	Anticorps anti-recoverine et HSC70	
Jacobson, 2001 [29]	F, 51 ans	Adénocarcinome colique	Sensation d'éblouissement Baisse d'acuité visuelle modérée	Vision des couleurs : normale Champ visuel : scotomes paracentraux OD ERG : éteint OD, altéré en scotopique OG	Anticorps anti-cellules bipolaires	Chirurgie puis chimiothérapie Amélioration clinique et normalisation du champ visuel et ERG OD 8 mois après le traitement du cancer
Goetgebuer, 2007 [31]	F, 67 ans	Adénocarcinome pulmonaire	Baisse d'acuité visuelle Sensation de lumières scintillantes LAF/FO : normaux	Angiographie : normale Champ visuel : rétrécissement concentrique et scotome central relatif ERG : négatif cf. MAR	NC	Chirurgie, chimiothérapie Décès 17 mois après le diagnostic
Querques, 2008 [55]	H, 39 ans	Thymome	Baisse d'acuité visuelle ODG, photophobie, corps flottants, cécité nocturne FO : pâleur papillaire atténuations artériolaires ODG	Angiographie : effet « fenêtre », altérations de l'épithélium pigmentaire diffuses Néovaisseau maculaire OG secondaire ERG : subnormal au début Champ visuel : rétrécissement concentrique	Anticorps anti-IRBP 145 kDa	Plasmaphérèse, chirurgie et irradiation du thymus Photothérapie dynamique sur néovaisseau

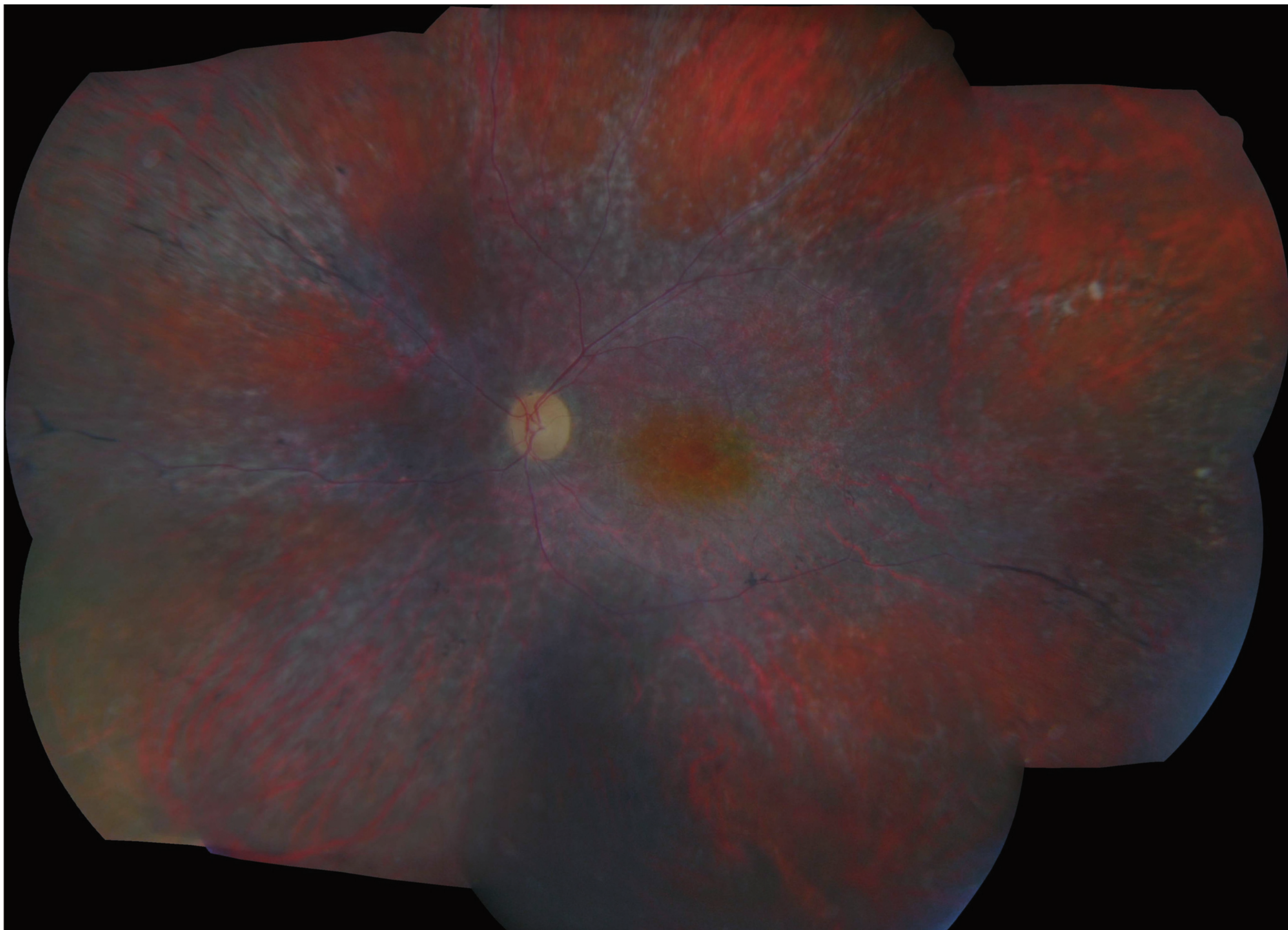


Fig. 50-2 ***Fond d'œil post-inflammatoire au cours d'un CAR.*** *Pâleur papillaire, artères grêles et remaniements pigmentés.*

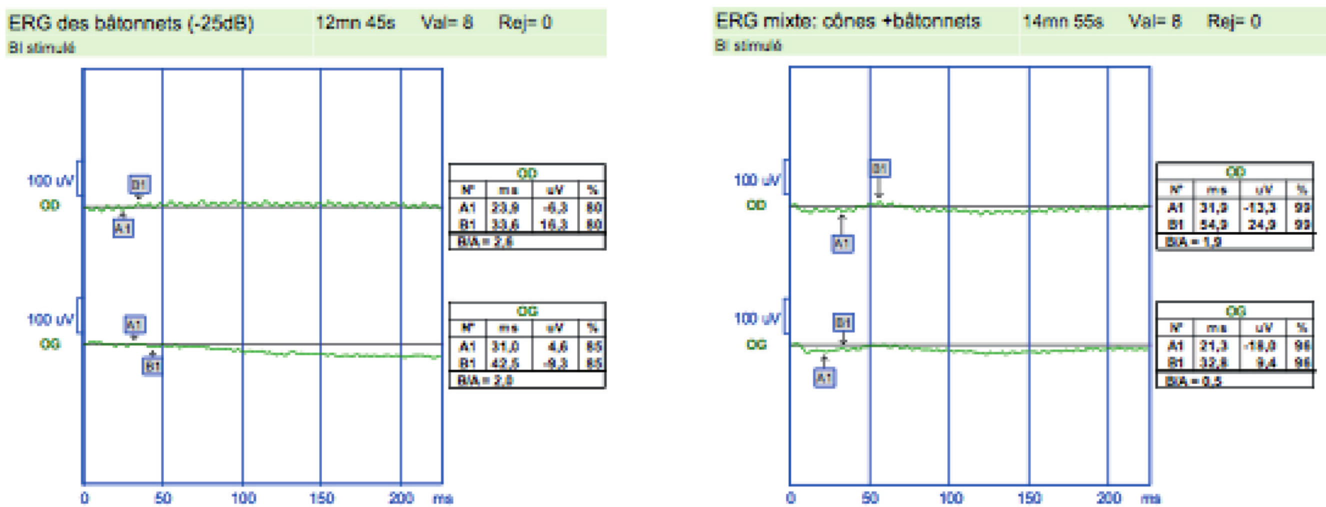


Fig. 50-3 ***ERG éteint au cours d'un CAR.***

TRAITEMENT

Le traitement des rétinopathies liées aux cancers proposé le plus souvent consiste en l'association du traitement du cancer aussi radical que possible à une corticothérapie à doses variables, souvent débutée en intraveineux. La corticothérapie locale ne semble pas efficace [34]. Parfois ont été proposées des plasmaphérèses ou des immunoglobulines intraveineuses [11]. Malheureusement, l'évolution se fait souvent de façon inéluctable vers la cécité complète malgré les traitements [10]. La survie est variable ; elle serait augmentée en cas de présence des anticorps — freineraient-ils la croissance tumorale ? [22].

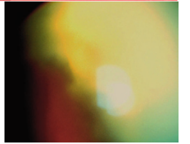


Tableau 50-III – Résumés d'articles fondamentaux concernant le CAR.

Références	Anticorps retrouvés ou étudiés	Anatomopathologie	Rôle pathogénique	Génétique
Thirkill, 1992 [4]	Anticorps de 23 kDa anti-recoverine	Localisation sur les segments internes et les noyaux des cônes et bâtonnets et la couche plexiforme externe	Inhibe l'action de la guanylate cyclase, bloquant la cascade de la phototransduction	–
Polans, 1995 [6]	Anticorps anti-recoverine (segment 61-80) Cellules T activées	–	–	Région chromosomique 17p13.11.08 Rôle de la mutation du gène voisin p53 suppresseur de tumeur ?
Adamus, 1996 [17]	Anticorps de 46 kDa α-énolase (de type IgG1 dans le CAR)	Énolase de trois types : – α dans de nombreux tissus – β dans les muscles – γ spécifique des neurones	Énolase : enzyme glycolytique cytoplasmique Les anticorps anti-énolase diminuent la survie cellulaire à l'hypoxie	–
Maeda, 2001 [12]	Rôle des anticorps anti-recoverine Rôle des anticorps anti-protéines sensibles au choc thermique HSC70	Internalisation dans les photorécepteurs	Augmentation de la phosphorylation de la rhodopsine Apoptose cellulaire caspases-dépendante Inhibition de la protection par les HSC contre la dénaturation protéique intracellulaire (aide l'action des anticorps anti-recoverine)	–

Tableau 50-IV – Différence entre les syndromes CAR liés à l'anticorps anti-recoverine et ceux liés à l'anticorps anti-a-énolase (d'après Weleber, 2005 [32]).

	Anti-recoverine	Anti-énolase
Début	Brutal	Progressif
Atteinte oculaire	Plus ou moins symétrique	Asymétrique
Présentation	Baisse d'acuité visuelle sévère, atteinte centrale et périphérique	Très variable, atteinte centrale ou globale
Évolution	Rapide, jusqu'à la perte de la fonction visuelle	Variable, rarement pire que 20/300
ERG	Atteinte sévère des cônes et bâtonnets	Variable, normal jusqu'à l'atteinte sévère des cônes
ERG multifocal	Très anormal	Modérément anormal
Réponse aux traitements immunosuppresseurs	Réponse en cas de traitement précoce	Incertaine
Association à un cancer	Presque 100 %	Environ 40 %
Diagnostic du cancer	La rétinopathie précède le cancer d'un mois à plus d'un an	La rétinopathie se développe de quelques mois à plusieurs années après le cancer

MAR (*Melanoma-Associated Retinopathy*) : rétinopathie associée aux mélanomes

Cette rétinopathie, décrite par Berson en 1988 [35], complique des mélanomes cutanés métastasés, en particuliers au niveau ganglionnaire (tableau 50-V). Elle se voit plus souvent chez l'homme et peut exceptionnellement précéder la découverte du mélanome. Un cas de MAR survenu vingt-trois ans après une énucléation pour mélanome choroïdien a été rapporté [36].

CLINIQUE

La symptomatologie est volontiers riche : hallucinations visuelles à type de papillotement de lumières blanches et noires, perception de taches colorées chatoyantes, sensation colorée désaturée, comme surexposée, perte des contrastes, héméralopie. La baisse d'acuité visuelle initiale est variable, modérée dans 80 % des cas. Le début des signes cliniques est rapidement progressif, voire brutal, et survient de quelques mois à plus de quinze ans après le diagnostic de mélanome [37]. Le fond d'œil est souvent normal au début puis peuvent apparaître un tyndall vitréen, une pâleur papillaire, des rétrécissements vasculaires, des périphlébites rétiniennes, un aspect « poivre et sel », voire des altérations de l'épithélium pigmentaire et des taches atrophiques blanches rondes ou ovales (fig. 50-4) [38]. Les formes infracliniques pourraient être fréquentes [39, 52].

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le champ visuel met en évidence un scotome central ou paracentral progressif ou un rétrécissement concentrique [51, 54]. La vision des couleurs est soit normale, soit perturbée selon un axe tritan [39, 40, 52]. L'ERG est typique, identique à celui de la cécité nocturne congénitale stationnaire (CNCS, *Congenital Stationary Night Blindness*) avec, en ambiance scotopique, une disparition ou un microvoltage de l'onde b traduisant l'altération de la fonction des cellules de Müller et des cellules bipolaires sous la dépendance des bâtonnets, tandis que la normalité de l'onde a témoigne de la

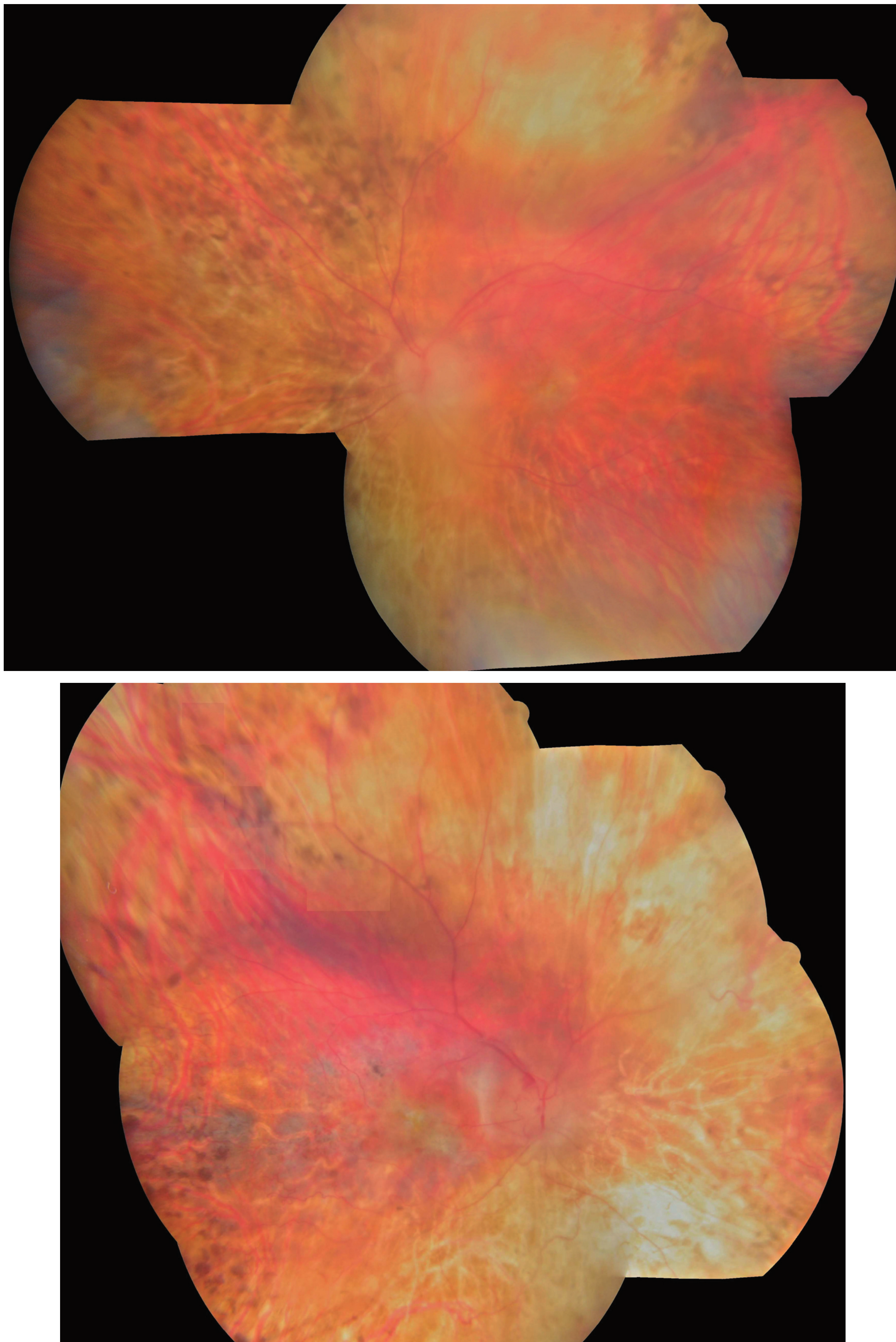


Fig. 50-4 ***Fond d'œil post-inflammatoire au cours d'un MAR.*** *Plages d'atrophie et de décoloration de l'épithélium pigmentaire.*

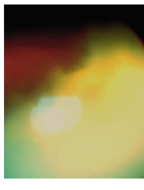


Tableau 50-V – Observations cliniques de MAR : revue de la littérature.

Références	Cas, âge	Diagnostic du mélanome par rapport au MAR	Survenue de métastases	Tableau clinique ophtalmologique	Examens complémentaires	Recherche d'anticorps	Traitement		Décès par rapport au diagnostic de mélanome
							Mélanome	MAR	
Kelner, 2001 [37]	10 cas : – 6 H, 42-75 ans – 4 F, 39-78 ans	De 0,5 an à 13 ans avant Un cas de MAR 4 mois avant découverte de métastase ganglionnaire	Oui : 4 cas Non : 2 cas Autres : NC	Baisse d'acuité visuelle modérée sauf un cas à « compte les doigts » ODG FO : – un cas normal – autres : pâleur papillaire ± atténuations vasculaires et altérations de l'épithélium pigmentaire	ERG : – CNCS pour tous – un cas presque éteint Champ visuel : réduction globale ± scotomes	Oui	Chirurgie pour tous 1 cas : chimiothérapie	3 cas : prednisone 2 cas : immuno-globulines	
Gass, 1984*	F, 71 ans	3 ans avant	Oui, à 3 ans	Baisse d'acuité visuelle ODG, perception lumineuse FO : multiples taches blanc jaunâtre dépigmentées, œdème papillaire, ↓ calibre des vaisseaux, cellules vitréennes	ERG éteint	Non	Chirurgie	80 mg prednisone	5,1 ans
Ripps, 1984*	H, 30 ans	1,5 an avant	Non	Pas de baisse d'acuité visuelle FO : normal	ERG : CNCS Champ visuel : ↓ de sensibilité	Non	Chirurgie Chimiothérapie	–	
Dubois, 1988*	H, 38 ans	Mélanome 2 ans plus tard	Non	Pas de baisse d'acuité visuelle FO : ↓ calibre des vaisseaux	Champ visuel : – constriction périphérique – OD : dépression hémianopsique – OG : scotome paracentral	Non	NC	NC	
Berson, 1988*	H, 69 ans	2,5 ans avant	Oui, à 3 ans	OD : 20/25 OG normal FO : altérations de l'épithélium pigmentaire	Champ visuel : ↓ de sensibilité modérée ERG : CNCS	Non	Chirurgie Chimiothérapie	–	4 ans
Alexander, 1992*	H, 58 ans	15 ans avant	Oui, à 15 ans	ODG : 20/25 FO : ↓ calibre des vaisseaux, mottes pigmentaires	Champ visuel : – OD : élargissement de la tache aveugle, scotome périfovéolaire – OG : normal ERG : CNCS	Non	Chirurgie Chimiothérapie	80 mg prednisone	
MacKay, 1992*	H, 63 ans	NC	NC	Pas de baisse d'acuité visuelle	ERG : CNCS	Non	NC	NC	
Pollock, 1992*	3 cas	NC	NC	NC	ERG : CNCS	Non	NC	NC	
Milam, 1993*	H, 36 ans	3,7 ans avant	Oui, à 3,6 ans	OD normal, OG 5/10 FO : ↓ calibre des vaisseaux, mottes pigmentaires Quelques cellules vitréennes	Champ visuel : ↓ de sensibilité centrale ERG : CNCS	Non	Chirurgie	60 mg prednisone	

Tableau 50-V – Observations cliniques de MAR : revue de la littérature. (suite)

Références	Cas, âge	Diagnostic du mélanome par rapport au MAR	Survenue de métastases	Tableau clinique ophtalmologique	Examens complémentaires	Recherche d'anticorps	Traitement		Décès par rapport au diagnostic de mélanome
							Mélanome	MAR	
Rush, 1993*	H, 50 ans	NC	Oui MAR 1 mois plus tard	Baisse d'acuité visuelle ODG 5/10 FO : ↓ calibre des vaisseaux	Champ visuel : ↓ de sensibilité OG : déficit arciforme ERG : CNCS	Oui	Chirurgie	Plasmaphérèse	
Andreasson, 1993*	H, 48 ans	2 ans avant	Oui, à 2 ans	ODG : 20/25 FO : normal	Champ visuel : normal ERG : CNCS	Non	Chirurgie	–	5 ans
Weinstein, 1994*	F, 46 ans	1,3 an avant	Oui, à 8 mois	ODG : 1/200 FO : ↓ calibre des vaisseaux, pâleur papillaire	Champ visuel : constriction centrale ERG : CNCS	Oui	Chirurgie	Corticothérapie orale et sous-ténonienne	7,5 ans
	H, 46 ans	2 mois avant	Oui, à 2 mois	Pas de baisse d'acuité visuelle FO : normal	Champ visuel : – OD : déficit arciforme – OG : constriction ERG : CNCS	Non	Chirurgie	–	
Kim, 1994*	H, 61 ans	2 ans avant	Non	Pas de baisse d'acuité visuelle FO : PEX/C/D 0,8 OD, OG normal	ERG : CNCS	Non	Chirurgie	–	
	H, 58 ans	1,5 an avant	Oui, à 8 mois	OD : 20/40, OG : 20/30 FO : drusen ODG, quelques cellules vitréennes	ERG : CNCS	Non	Chirurgie Radiothérapie Chimiothérapie	–	3 ans
	H, 78 ans	Quelques mois avant	Oui, d'emblée	20/1200 ODG FO : DMLA ODG	ERG : CNCS	Non	Chirurgie Chimiothérapie	–	5 ans
Milam, 1995*	10 cas	2,2 ans avant pour un cas 3,5 ans en moyenne	NC	9 cas baisse d'acuité visuelle 9 cas FO normal 3 inflammations modérées 1 inflammation sévère	ERG : CNCS	Non	NC	NC	
Remulla, 1995*	H, 52 ans	2,4 ans avant	Oui, d'emblée	OD : 20/40, OG : 20/30 FO : ODG pâleur papillaire + vaisseaux atténués + altérations de l'épithélium pigmentaire extramaculaires Tyndall vitréen : 2+	ERG : CNCS Champ visuel : constriction, et scotomes périphériques ODG paracentral OD	Oui	Chirurgie	80 mg prednisone	7,3 ans
Singh, 1995*	H, 64 ans	MAR 2 semaines avant découverte d'un mélanome du sinus maxillaire	Non	Acuité visuelle : 10/10 ODG FO : altérations de l'épithélium pigmentaire ODG	ERG : CNCS Champ visuel : constriction nasale ODG, scotome arciforme OD	Non	Chirurgie	(Acuité visuelle stable 12 mois)	

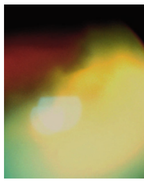


Tableau 50-V – Observations cliniques de MAR : revue de la littérature. (suite)

Références	Cas, âge	Diagnostic du mélanome par rapport au MAR	Survenue de métastases	Tableau clinique ophtalmologique	Examens complémentaires	Recherche d'anticorps	Traitement		Décès par rapport au diagnostic de mélanome
							Mélanome	MAR	
Kellner, 1995*	H, 44 ans	1,8 an avant	Oui, à 9 mois	OD : 20/40 OG : 20/25 FO : – OD : cicatrice paracentrale – OG : œdème maculaire cystoïde Vitrite : 3+	ERG : CNCS Champ visuel : constriction ODG, scotome central OD et paracentral OG	Non	Chirurgie Interféron	Prednisone	
Okel, 1995*	H, 62 ans	19 ans avant	Oui, à 19 ans	OD : 20/30 OG : 20/60 FO : atrophie choriorétinienne centrale et atténuation des vaisseaux	NC	Oui	Chirurgie	(Baisse d'acuité visuelle ++ ; perception lumineuse ODG)	19,5 ans
Rougier, 1995* [54]	H, 61 ans	1,3 an avant	Oui, à 1,1 an	OD : 20/20 OG : 20/25 FO : normal ODG	Champ visuel : normal OD et tubulaire OG ERG : CNCS	Non	Chirurgie Chimiothérapie	–	
Kiratli, 1997*	H, 66 ans	Cancer primitif non connu	Oui	OD : 20/30 OG : 20/60 FO : normal ODG	Champ visuel : déficit arciforme ODG ERG : normal OD, CNCS OG	Oui	Chirurgie Chimiothérapie		1 an après le MAR
Boeck, 1997*	H, 51 ans	4 ans avant	Oui, à 4,1 ans	OD : 20/50 OG : 20/40 FO : normal ODG	ERG : CNCS Champ visuel : constriction majeure ODG	Oui	Chirurgie Chimiothérapie BCG	Prednisone	7 ans
Gittinger, 1999*	H, 59 ans	5 ans avant	Oui, à 4 ans	OD : 20/30 OG : 6/200 FO : ODG pâleur papillaire + fins drusen	ERG : CNCS Champ visuel : constriction ODG, scotome central OG	Non	Chirurgie IL-2, interféron Radiothérapie	–	5,7 ans
Potter, 1999*	H, 61 ans	3 ans avant	Oui, à 4,5 ans	OD : 10/200 OG : 20/200 FO : ODG pâleur papillaire + atténuation des vaisseaux + altérations de l'épithélium pigmentaire maculaires Vitrite +	ERG : CNCS Champ visuel : constriction périphérique et scotome central ODG	Oui	Chirurgie Chimiothérapie	–	5 ans
McCoy, 1999*	H, 55 ans	1 an avant	Oui, à 1,6 an	OD : 20/20 OG : 20/60 LAF/FO : normal ODG	ERG : CNCS Champ visuel : scotome paracentral OD et dépression centrale OG	Oui	Chirurgie	Prednisone Azathioprine Plasmaphérèse Gabapentine	
Vaphiades, 2000*	F, 57 ans	NC	Oui, d'emblée	ODG : 20/25 FO : normal OD, anomalies vasculaires au nerf optique OG	ERG : CNCS Champ visuel : constriction ODG	Oui	Chirurgie Interféron α	Immuno-globulines IV	3 ans
Feigh, 2000*	H, 67 ans	1 an avant	NC	OD : 20/25 OG : 20/32	ERG : CNCS Champ visuel : constriction centrale et scotome périphérique ODG	Oui	Chirurgie Interféron α Isotrétinoïne	–	2 ans
Flynn, 2000*	1 cas	NC	NC	NC	ERG : CNCS	NC	NC	NC	

Tableau 50-V – Observations cliniques de MAR : revue de la littérature. (suite)

Références	Cas, âge	Diagnostic du mélanome par rapport au MAR	Survenue de métastases	Tableau clinique ophtalmologique	Examens complémentaires	Recherche d'anticorps	Traitement		Décès par rapport au diagnostic de mélanome
							Mélanome	MAR	
Holder, 2000*	7 cas	NC	NC	NC	ERG : CNCS	NC	NC	NC	
Haus, 2000*	H, 51 ans H, 62 ans H, 77 ans	NC	NC	NC	ERG : CNCS	NC	NC	NC	
Zacks, 2001 [36]	F, 69 ans	23 ans avant (Mélanome choroïdien)	Oui, hépatiques, 13 mois plus tard	Baisse d'acuité visuelle : 20/100 Décollement séreux rétinien au pôle postérieur	Angiographie : hypofluorescence choroïdienne	Oui	Chimiothérapie	–	11 mois après biopsie du foie
Borkowski, 2001 [38]	F, 47 ans	Mélanome facial (quatre excisions depuis 4 ans)		Baisse d'acuité visuelle ODG FO : altérations de l'épithélium pigmentaire diffuses + taches blanches rondes, ovales	ERG : impossible	Anticorps. contre cellules bipolaires	Chimiothérapie Radiothérapie		Métastases cérébrales
	H, 57 ans	15 ans avant (Mélanome du cuir chevelu, métastases ganglionnaires et médiastinales)		Cécité nocturne et photopsies FO : altérations de l'épithélium pigmentaire et taches atrophiques	ERG : diminution onde b	Anticorps contre cellules bipolaires	Chimiothérapie Radiothérapie		4 ans
Gittinger, 1999 [44]	H, 59 ans	4 ans avant (Mélanome de l'avant-bras)	Oui, rétro-péritonéale puis cérébrales	Baisse d'acuité visuelle OD : 20/30 OG : 6/200 FO : blond + pâleur papillaire	Champ visuel : constriction OD + scotome central OG Vision des couleurs : altérée ERG : ↓ onde b	Histologie : atteinte de la couche nucléaire interne et des cellules bipolaires	Interleukine Interféron Irradiation cérébrale		8 mois après début du MAR

* Cités par Kelner *et al.* (2001) dans leur revue de la littérature [37].
* CNCS : ERG identique à celui de la cécité nocturne congénitale stationnaire.



Tableau 50-VI – Comparaison des syndromes CAR et MAR.

	CAR	MAR
Sujets	Hommes = Femmes (2 F/1 H selon Adamus, 2009 [56])	Hommes (+++)
Signes fonctionnels	Début progressif Éblouissement Perte de vision des couleurs Baisse d'acuité visuelle importante Mauvaise adaptation à l'obscurité	Début brutal ou très rapide Riches (+++) Photopsies, perceptions colorées, brillantes, désaturées Baisse d'acuité visuelle modérée Cécité nocturne
Signes cliniques	Pauvres Rétrécissements artériolaires, pâleur papillaire Signes inflammatoires rares	Pauvres Rétrécissements artériolaires, pâleur papillaire Tyndall vitréen
Cancer	Non connu lors du diagnostic (pulmonaires à petites cellules, gynécologiques, digestifs…)	Mélanome cutané métastasé
ERG	Dégradation rapide jusqu'à extinction photopique et scotopique	Diminution de l'onde b en scotopique (profil identique à celui del la cécité congénitale nocturne stationnaire)
Anticorps	Anti-recoverine, anti-α-énolase et autres	Non connus
Cellules cibles principales des anticorps	Photorécepteurs	Cellules bipolaires

fonctionnalité des photorécepteurs. En ambiance photopique, l'onde a peut être profonde, large et retardée, ou d'amplitude et de temps de culmination normaux. L'onde b est généralement diminuée d'amplitude et retardée (atteinte des cellules « *on* » [41, 42]). Une réduction du ratio *Light Peak/Dark Trough* à l'EOG peut être retrouvée. Devant ce tableau électrophysiologique, les diagnostics différentiels principaux sont l'héméralopie congénitale essentielle, ou cécité nocturne congénitale stationnaire, et la toxicité de la vincristine, mais aussi le rétinoschisis juvénile lié à l'X, la choriorétinopathie de type *birdshot*, la sidérose oculaire, la toxicité à la quinine… [31, 32, 40, 41].

Différents anticorps, non connus avec certitude, agissent sur les cellules bipolaires rétiniennes des bâtonnets et sur les cellules bipolaires des cônes de la voie magnocellulaire [41-46]. Un cas rapporté était associé à un anticorps anti-transducine (35 kDa) [47] ; les derniers travaux retrouvent la présence conjointe d'anticorps anti-transducine et anti-arrestine [52]. La présence d'anticorps semble également liée au stade de la maladie [48].

TRAITEMENT

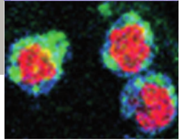
Le MAR survenant au cours de mélanomes métastasés, le traitement comporte généralement une chirurgie suivie d'une chimiothérapie intensive parfois associée à une radiothérapie, l'IL-2, l'interféron…, mais le pronostic reste souvent engagé à court terme. La corticothérapie proposée est le plus souvent inefficace sauf dans les formes inflammatoires [49, 50]. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses a permis d'améliorer la fonction visuelle de quelques patients [37, 53]. Plusieurs cas d'amélioration visuelle parfois transitoire sont publiés.

Les principales caractéristiques comparées des syndromes CAR et MAR font l'objet du tableau 50-VI.

Bibliographie

[1] Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet, Journal of Rare Diseases* 2007, *2* : 22.
[2] Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Survey of Ophtalmology* 2003, *48* : 12-38.
[3] Adamus G, Machnicki M, Seigel GM. Apoptic retinal cell death induced by antirecoverin autoantibodies of cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, *38* : 283-291.
[4] Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK *et al*. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. *Invest Ophthalmol Sci* 1992, *33* : 2768-2772.
[5] Kikuchi T, Arai J, Shibuki H *et al*. Tubby-like protein 1 as an autoantigen in cancer-associated retinopathy. *J Neuroimmunol* 2000, *103* : 26-33.
[6] Polans A, Witkowska D, Haley T *et al*. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, *92* : 9176-9180.
[7] Sawyer A, Selhorst JB, Zimmerman LE *et al*. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 1976, *81* : 606-613.
[8] Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH *et al*. Recoverin-associated retinopathy : a clinically and immunologically distinctive disease. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 230-237.
[9] Mizener JB, Kimura AE, Adamus G *et al*. Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 1997, *123* : 607-618.
[10] Katsuda H, Okada M, Nakauchi T *et al*. Cancer-associated retinopathy associated with invasive thymoma. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 383-389.
[11] Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin : report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 1999, *117* : 471-477.
[12] Maeda T, Maeda A, Maruyama I *et al*. Mechanism of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, *42* : 705-712.
[13] Lee JM, Seong HK, Nam WH *et al*. Cancer-associated nummular loss of the retinal pigment epithelium. *Korean J Ophthalmol* 2007, *21* : 261-264.
[14] Misiuk-Hojlo M, Ejma M, Gorczyca WA *et al*. Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp* 2007, *55* : 261-265.
[15] Ohnishi Y, Ohara S, Sakamoto T *et al*. Cancer-associated retinopathy with retinal phlebitis. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 795-798.
[16] Yoon YH, Cho EH, Sohn JH *et al*. An unusual type of Cancer-associated retinopathy in patient with ovarian cancer. *Korean J Ophthalmol*. 1999, *13* : 43-48.
[17] Adamus G, Aptsiauri N, Guy J *et al*. The occurence of serum autoantibodies against Enolase in cancer-associated retinopathy. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996, *78* : 120-129.
[18] Subramanian L, Polans AS. Cancer-related diseases of the eye : the role of calcium and calcium-binding proteins. *BBRC* 2004, *322* : 1153-1165.

[19] Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I *et al*. Clinicaland immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2004, *137* : 1117-1119.
[20] Ohguro H, Odagiri H, Miyagawa Y *et al*. Clinicopathological features of gastric cancer cases and aberrantly expressed recoverin. *Tohoku J Exp Med* 2004, *202* : 213-219.
[21] Dot C, Guigay J, Adamus G. Anti-alpha-enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 746-747.
[22] Kobayashi M, Ikezoe T, Uemura Y *et al*. Long-term survival of a patient with small cell lung cancer associated with cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer* 2007, *57* : 399-403.
[23] Saito W, Kase S, Yoshida K *et al*. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 942-945.
[24] Bidegain C, Rigalt J, Ribot E *et al*. Small cell lung cancer and cancer-associated retinopathy. *Arch Bronconeumol* 2005, *41* ; 99-101.
[25] Brink H, Deutman A, Beex L. Unusual retinal pigment epitheliopathy and choroidopathy carcinomatosis : a rare case of cancer-associated retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997, *235* : 59-61.
[26] Adamus G, Guy J, Schmied JL *et al*. Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 2626-2633.
[27] Polans A, Burton MD, Haley TL *et al*. Recoverin, but not visinin, is an autoantigen in the human retina identified with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 81-90.
[28] Kobayashi M, Ikezoe T, Uemura Y *et al*. Establishment of a novel small cell lung carcinoma cell line with specific recoverin expression from a patient with cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer* 2007, *56* : 319-326.
[29] Jacobson DM, Adamus G. Retinal anti-bipolar cell antibodies in a patient with paraneoplastic retinopathy and colon carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 806-808.
[30] Collur S, Saffra N, Harooni M *et al*. Antiretinal bipolar cell antibodies of melanoma-associated retinopathy in the absence of melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, *40* : 153.
[31] Goetgebuer G, Kestelyn-Stevens A-M, De Laey J-J *et al*. Cancer-associated retinopathy (CAR) with electronegative ERG : a case report. *Documenta Ophthalmologica* 2008, *116* : 49-55.
[32] Weleber RG, Watzke RC, Shults WT *et al*. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 780-794.
[33] Hooks JJ, Tso MOM, Detrick B. Retinopathies associated with antiretinal antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, *8* : 853-858.
[34] Maeda A, Maeda T, Liang Y *et al*. Effects of cytotoxic T lymphocytes antigen 4 (CTLA4) signaling and locally applied steroid on retinal dysfunction by recoverin, cancer-associated retinopathy antigen. *Molecular Vision* 2006, *12* : 885-891.
[35] Berson EL, Lessel S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1988, *106* : 307-311.
[36] Zacks DN, Pinnolis MK, Berson EL *et al*. Melanoma-associated retinopathy and recurrent exsudative retinal detachments in a patient with choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 578-581.
[37] Keltner JL, Thirkill CE. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome : eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuro-Ophtalmol* 2001, *21* : 173-187.
[38] Borkowski LM, Grover S, Fishman GA *et al*. Retinal findings in melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001, *132* : 273-275.
[39] Pföhler C, Haus A, Palmowski A *et al*. Melanoma-associated retinopathy : hight frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2003, *149* : 74-78.
[40] Wolf JE, Ardent GB. Selective magnocellular damage in melanoma-associated retinopathy : comparison with stationary nightblindness. *Vision Res* 1996, *365* : 2369-2379.
[41] Alexander KR, Fishman GA, Peachey NS *et al*. "On" response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 ; 33 (3) : 477-483.
[42] Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Severe course of cutaneous melanoma associated paraneoplastic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1995, *79* : 746-752.
[43] De Potter P, Disneur D, Levecq L *et al*. Manifestations oculaires des cancers. *J Fr Ophtalmol* 2002, *25* : 194-202.
[44] Gittinger JW, Smith TW. Cutaneous melanoma-associated paraneoplastic retinopathy : histopathologic observations. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 612-614.
[45] Alexander KR, Barnes CS, Fishman GA *et al*. Contrast-processing deficits in melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, *45* : 305-310.
[46] Milam AH, Saari JC, Jacobson SG *et al*. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 91-100.
[47] Potter MJ, Adamus G, Szabo SM *et al*. Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 128-130.
[48] Ladewig G, Reinhold U, Thirkill CE *et al*. Incidence of antiretinal antibodies in melanoma : screening of 77 serum samples from 51 patients with American Joint Comittee of Cancer stage I-IV. *Br J Dermatol* 2005, *152* : 931-938.
[49] Jacobzone C, Cochard-Marianowski C, Kupfer I *et al*. Corticosteroid treatment for melanoma-associated retinopathy. *Arch Dermatol* 2004, *140* : 1258-1261.
[50] Chan C, O'Day J. Melanoma-associated retinopathy : does autoimmunity prolong survival ? *Clin ExperimentvOphthalmol* 2001, *29* : 235-238.
[51] Boeck K, Hofmann S, Klopper M *et al*. Melanoma-associated paraneoplastic retinopathy : case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997, *137* : 457-460.
[52] Bazhin AV, Dalke C, Willner N *et al*. Cancer-retina antigens as potential paraneoplastic antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 2008, *124* : 140-149.
[53] Subhadra C, Arkadiusz D, Rath P *et al*. Improvement in visual fields in a patient with melanoma-associated retinopathy treated with intravenous immunoglobulin. *J Neuro-Ophtalmol*. 2008, *28* : 23-26.
[54] Rougier M-B, Hostyn P, Bret-Dibat C *et al*. Rétinopathie paranéoplasique associée au mélanome cutané : mise au point à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 1995, *18* : 396-403.
[55] Querques G, Thirkill CE, Hagege H *et al*. Choroidal neovascularization associated with cancer-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008, Dec. 24.
[56] Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev* 2009, Jan. 23.
[57] Takahashi M, Hirami Y, Sakuma K. [Case of cancer-associated retinopathy in which immediate treatment succeeded.] *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 2008, *112* : 806-811.



CHAPITRE 51

Principes thérapeutiques

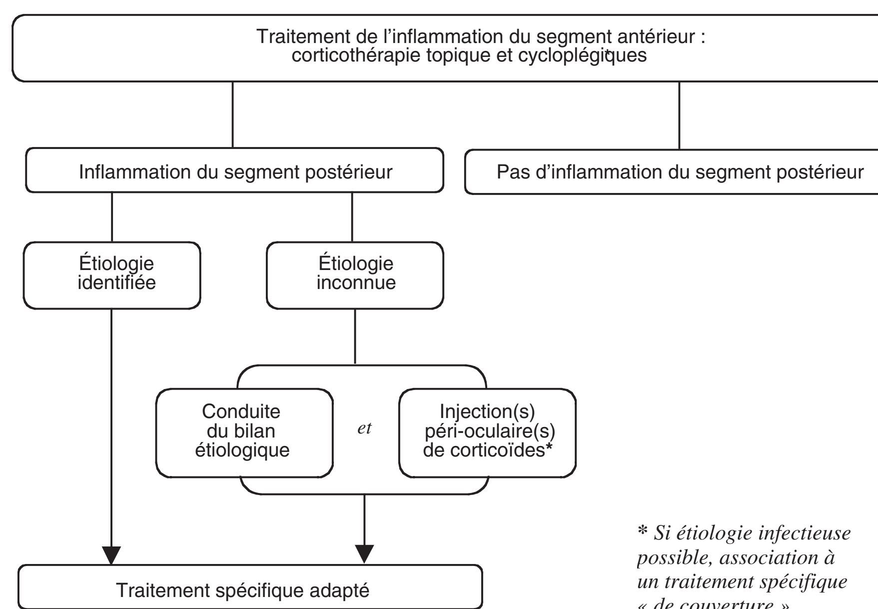
A. P. BRÉZIN

L'hétérogénéité des uvéites rend difficile la définition de règles thérapeutiques applicables à toutes les formes d'inflammation intraoculaire. Cependant, quelques principes généraux peuvent être énoncés, dont le premier est la nécessité d'une analyse des rapports bénéfices/risques lors de chaque décision de traitement.

Une réaction thérapeutique peut être urgente dans les situations inflammatoires aiguës où le risque de dégâts structuraux irréversibles est important. Ainsi, toute inflammation intense du segment antérieur est susceptible de se compliquer rapidement de synéchies iridocristalliniennes et impose donc la prescription immédiate d'un traitement cycloplégique et d'une corticothérapie topique. Dans les cas où une étiologie infectieuse est suspectée, ce traitement est prescrit sous la couverture d'un traitement spécifique adapté. De même, toute lésion rétinienne ou choriorétinienne focale avec menace pour la vision centrale nécessite une réaction thérapeutique d'urgence. En revanche, la prescription d'une corticothérapie par voie générale en urgence avant le début d'une démarche diagnostique doit être évitée. Lorsqu'une inflammation du segment postérieur d'étiologie inconnue nécessite un traitement d'urgence, l'injection péri-oculaire de corticoïdes, en particulier par voie sous-ténonienne, permet de mener des investigations à visée étiologique sans que celles-ci soient perturbées par le traitement (fig. 51-1). Dans les cas où une étiologie infectieuse est envisagée, un traitement spécifique d'épreuve peut être proposé.

Pour certaines entités, telles que la cyclite hétérochromique de Fuchs ou l'épithéliopathie en plaques, l'intérêt d'un traitement n'est pas démontré (tableau 51-I). Dans d'autres situations, lorsque des dégâts structuraux rendent irréversibles les déficits fonctionnels, la phase à laquelle un traitement aurait été nécessaire est dépassée et toute tentative thérapeutique peut être devenue inutile (fig. 51-2).

Différents objectifs thérapeutiques peuvent être distingués selon les situations cliniques spécifiques (tableau 51-II). Le traitement peut être dicté par les manifestations oculaires, mais aussi par des indications extraoculaires, tant pour les uvéites d'origine infectieuse que pour celles d'origine inflammatoire. Les objectifs du traitement d'une poussée aiguë doivent être distingués des objectifs d'un traitement de fond, dont le but habituel est préventif et dont le principal critère de jugement est en général la réduction de la fréquence des poussées.



** Si étiologie infectieuse possible, association à un traitement spécifique « de couverture »*

Fig. 51-1 ***Uvéites : prise en charge thérapeutique des situations d'urgence.***

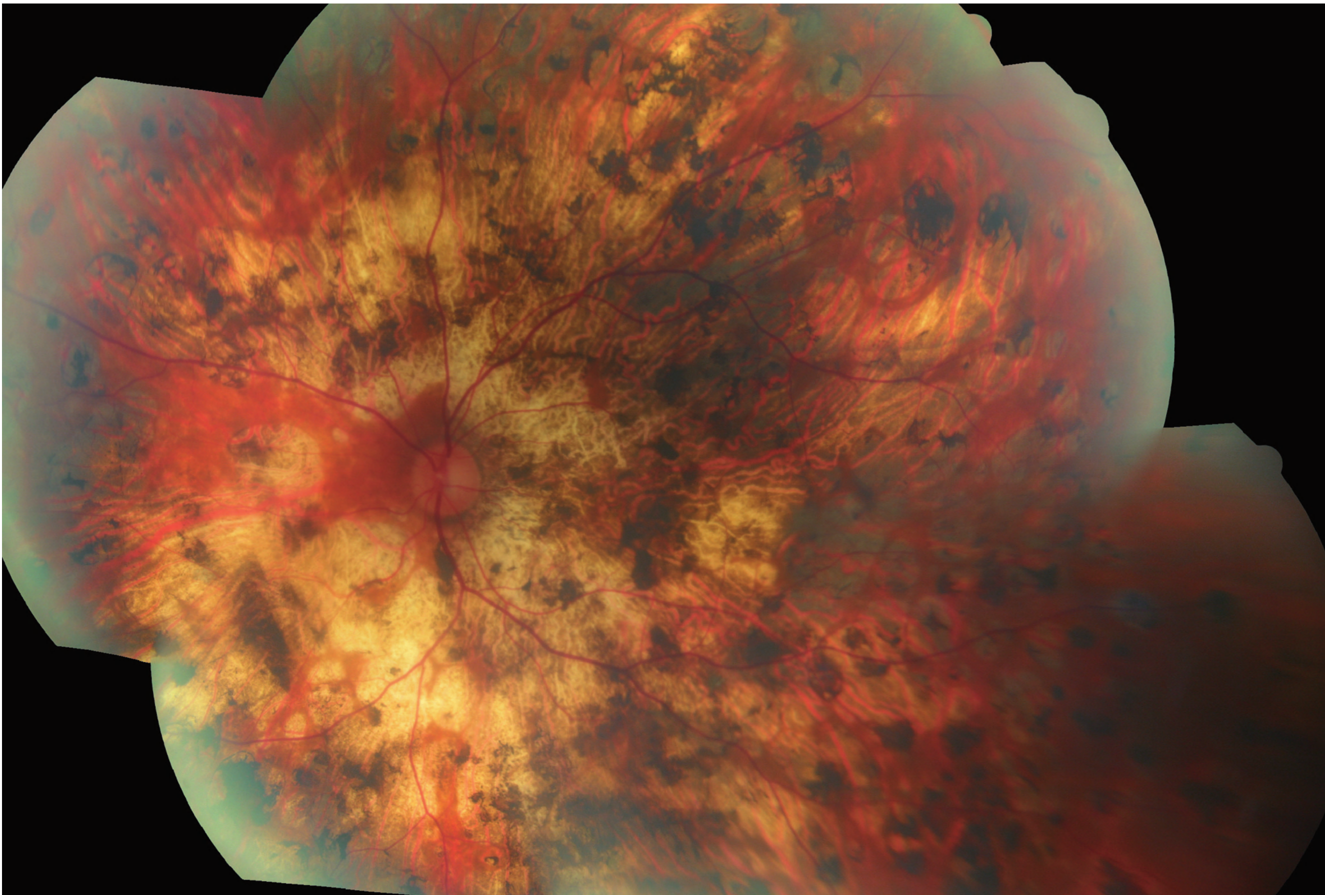


Fig. 51-2 ***Choroïdite serpigineuse à un stade terminal « burned out ».***

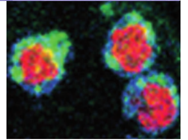
Tableau 51-I – Exemples de situations légitimant une abstention thérapeutique.

	Exemples
Entités pour lesquelles aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité	Cyclite hétérochromique de Fuchs
Entités d'évolution spontanée généralement favorable	Épithéliopathie en plaques
Rapport effets secondaires/bénéfice attendu susceptible d'être défavorable	Uvéite intermédiaire idiopathique de l'enfant ou de l'adolescent : cas avec opacités vitréennes responsables de myodésopsies, mais conservation de l'acuité visuelle et absence d'œdème maculaire Choriorétinopathie de type *birdshot* : cas avec taches caractéristiques de la maladie mais sans œdème maculaire ou vascularites actives
Dégâts structuraux rendant irréversibles les déficits fonctionnels	Phase terminale « *burned out* » ou « pseudo-rétinopathie pigmentaire » d'une choriorétinopathie de type *birdshot* ou d'une choroïdite serpigineuse

Tableau 51-II – Exemples d'objectifs thérapeutiques.

Réduction du délai de retour à un œil non inflammatoire
Amélioration des résultats fonctionnels visuels : – acuité visuelle – champ visuel – sensibilité aux contrastes – vision des couleurs –…
Amélioration de la qualité de vie : – conduite – conduite nocturne –…
Limitation des dégâts structuraux : – synéchies – œdème maculaire – réduction de la dimension d'une lésion rétinienne ou choriorétinienne –…
Diminution du nombre de poussées actives par unité de temps
Action sur les manifestations extraoculaires des uvéites qui s'inscrivent dans un contexte de maladie systémique

Une réévaluation régulière des décisions thérapeutiques est indispensable. Toute inflammation qui s'aggrave sous corticoïdes doit conduire à remettre en question le diagnostic et faire suspecter une étiologie infectieuse. Le bon dosage thérapeutique est celui minimal, nécessaire et suffisant. Ce poids thérapeutique optimal est susceptible d'évoluer selon les cycles inflammatoires des étiologies d'uvéite. Dans la plupart des cas, le schéma général est celui d'un traitement d'attaque à dose élevée, suivi d'une lente décroissance en vérifiant l'absence de rebond inflammatoire. Connaître le diagnostic étiologique permet d'appréhender le poids thérapeutique habituel nécessaire dans un contexte donné. Ainsi, au cours d'une maladie de Behçet compliquée d'uvéite postérieure, la mise en route d'emblée d'un traitement immunosuppresseur constitue la stratégie thérapeutique habituelle (fig. 51-3*a*). Dans d'autres cas, le traitement immunosuppresseur n'est mis en route que secondairement, en cas de rebond inflammatoire sous corticothérapie seule (fig. 51-3*b*). Il n'y a pas de consensus concernant une posologie « acceptable » au long cours de corticothérapie par voie générale. Il est cependant



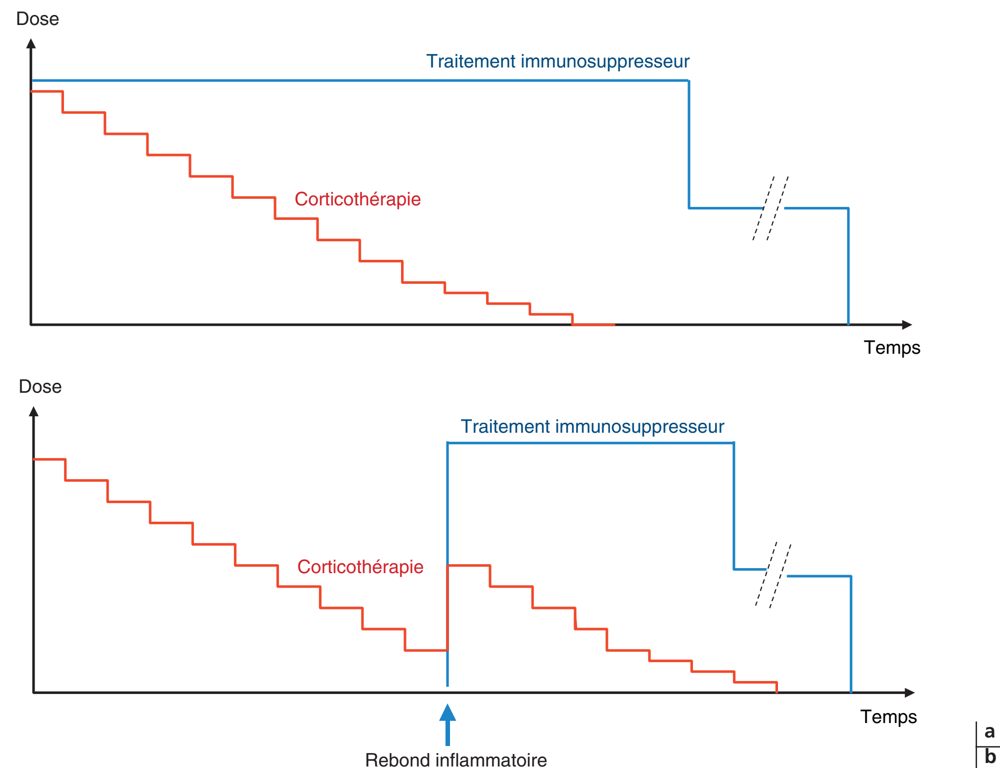


Fig. 51-3 ***Schéma thérapeutique théorique d'une uvéite postérieure chronique sévère.*** **a.** *Mise en route d'un traitement immunosuppresseur d'emblée.* **b.** *Mise en route d'un traitement immunosuppresseur en cas de rebond inflammatoire.*

généralement admis qu'une posologie supérieure ou égale à 10 mg par jour n'est pas tolérable au long cours. Dans certains cas, si la posologie-seuil de corticoïdes nécessaire pour le contrôle de l'inflammation est supérieure à 5 mg par jour, la mise en route d'un traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonée peut être justifiée. Certains centres de référence proposent même un traitement immunosuppresseur dans toutes les situations au cours desquelles un sevrage cortisoné complet ne peut pas être proposé.

L'objectif d'un sevrage thérapeutique peut ne jamais être atteint. Au cours de certaines étiologies d'uvéites, telles que la maladie de Behçet, la sarcoïdose ou dans des cas inflammatoires compliqués de choriorétinopathie de type *birdshot*, la durée habituelle globale de traitement par voie générale est de plusieurs années, mais cette durée peut être indéfinie.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

– Analyser le rapport bénéfices/risques de tout traitement.
– Ne pas traiter une uvéite qui ne justifie pas de traitement.
– Définir l'objectif thérapeutique principal.
– Si possible, en attendant que les investigations à visée étiologique soient effectuées, ne pas se précipiter sur un traitement par voie générale.
– Dans le doute quant à une étiologie infectieuse, proposer un traitement spécifique d'épreuve.
– Si possible, privilégier un traitement local plutôt qu'un traitement systémique.
– En cas d'uvéite associée à une maladie générale, déterminer la part des indications oculaires et extraoculaires des traitements.
– Garder pour objectif une épargne cortisonée.
– Surveiller les effets secondaires des traitements utilisés, en privilégiant une prise en charge multidisciplinaire.
– Ajuster le traitement selon la réponse thérapeutique observée.

Dans les situations asymétriques, l'utilisation d'injections intra- ou péri-oculaires de corticoïdes est désormais de plus en plus souvent proposée. Toutefois, la place de ces traitements locaux est souvent peu codifiée dans la stratégie de prise en charge thérapeutique des uvéites. Ces injections sont souvent utilisées en traitement d'appoint lors d'un pic inflammatoire, en attendant la pleine efficacité d'un traitement systémique. Dans des cas d'uvéites non associées à des manifestations systémiques, ces injections sont utilisées pour privilégier un traitement local et éviter les effets secondaires généraux d'une corticothérapie. Ainsi, au cours des uvéites intermédiaires idiopathiques chroniques de l'enfant ou de l'adolescent compliquées d'œdème maculaire, les injections sous-ténoniennes peuvent permettre un contrôle, au moins transitoire, de l'inflammation. Dans ces cas, le rythme auquel des injections péri-oculaires ou parfois intravitréennes sont nécessaires détermine l'indication éventuelle d'un traitement par voie générale.

Les modalités habituelles de prise en charge des principales entités responsables d'inflammation intraoculaire ont été détaillées dans les parties précédentes de cet ouvrage. Cette cinquième partie présente les effets thérapeutiques et secondaires des principales molécules anti-inflammatoires utilisées dans la prise en charge des uvéites. Les modalités de gestion des principales complications des uvéites — cataracte, hypertonie et autres — sont également abordées. Malgré des progrès récents, peu de données concernant la prise en charge thérapeutique des uvéites sont encore fondées sur des preuves. Un certain empirisme reste donc de mise et l'importance de l'expérience de la gestion des uvéites peut être essentielle. Dès lors qu'un traitement par voie générale est nécessaire, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, en particulier pour le suivi des éventuels effets secondaires des traitements.

Alors que seule la corticothérapie et quelques produits immunosuppresseurs étaient autrefois disponibles pour le traitement des

uvéites, la gamme des options thérapeutiques est désormais très étendue. Ces options comprennent aujourd'hui plusieurs biothérapies, dont l'efficacité peut être spectaculaire dans les formes les plus sévères d'inflammation intraoculaire d'origine non infectieuse.

Lectures recommandées

Foster CS, Jabs DA, Helzlsouer KJ. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation : a critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 802-812.

Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL *et al*. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009, *116* : 2188-2198.

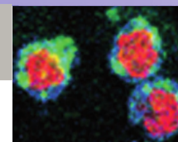
Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E *et al*. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008, *115* : 1826-1832.

Kempen JH, Daniel E, Dunn JP *et al*. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs : retrospective cohort study. *BMJ* 2009, *339* : b2480.

Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW *et al*. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009, *148* : 500-509.

Suhler EB, Smith JR, Giles TR *et al*. Infliximab therapy for refractory uveitis : 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009, *127* : 819-822.

Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA *et al*. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1472-1477.



Chapitre 52

Collyres cortisonés

P.-Y. Robert

Historique

À l'issue de la Seconde Guerre mondiale, les seuls traitements dont on disposait pour traiter l'uvéite étaient l'atropine et l'aspirine ; on utilisait également des moyens tels que l'induction de fièvre à l'aide de vaccins (typhoïde, entre autres) ou des sources externes de chaleur pour limiter l'inflammation [1]. Les premiers traitements par corticoïdes sont en fait, à la fin des années quarante, des traitements par hormone pituitaire (ACTH). Les effets anti-inflammatoires de l'ACTH ont été décrits pour la première fois par Hench en 1949 [2] et, rapidement, les premières expériences ophtalmologiques ont été rapportées, dans l'uvéite, l'épisclérite ou la rétinite hémorragique [3, 4].

Une des premières mises au point est celle de Wood en 1950 [4] : il décrit une série de quatorze patients uvéitiques traités avec ACTH ou cortisone, décrit pour la première fois la possibilité d'un traitement topique et précise l'étendue des indications possibles : uvéites, sclérokératites, pemphigus, brûlures par bases, kératoconjonctivites vernales. À cette époque, on était conscient de l'immense espoir nourri par la cortisone, mais également de ses nombreux effets secondaires : dès 1950, McLean rapporte le problème de l'élévation de la pression intraoculaire [5].

La recherche sur de nouvelles molécules se développe ensuite : la prednisone et la prednisolone en 1955, la dexaméthasone en 1958, la fluorométholone en 1959. De nouvelles molécules, commercialisées pour leur moindre effet sur la tension oculaire, ont été mises au point plus récemment : la rimexolone en 1980 et le loteprednol en 1990.

Mode d'action

Les corticoïdes agissent sur l'inflammation :

– au moment des phases précoces : dépôt de fibrine, dilatation capillaire, augmentation de la perméabilité vasculaire, migration des leucocytes, relargage de facteurs chimiotactiques, activité phagocytaire ;

– et lors des phases tardives : prolifération des fibroblastes, dépôts de collagène, cicatrisation.

L'action anti-inflammatoire des différentes molécules est bien répertoriée pour des molécules données par voie générale [6] (tableau 52-I). Il est souvent difficile de transposer ces données à la voie topique car, précisément pour compenser ces différences, la concentration des molécules a été adaptée dans les préparations proposées à la vente. Par exemple, si l'on définit un « équivalent dexaméthasone » (Éq. Dexa) comme l'action d'une goutte de dexaméthasone à 0,1 %, on arrive à des actions comparables entre les différents collyres du commerce :

– une goutte de collyre à la dexaméthasone 1 mg/ml = 50 µg de dexaméthasone = 1 Éq. Dexa ;

– trois gouttes de collyre à la rimexolone 10 mg/ml = 1 500 µg de rimexolone = 1 Éq. Dexa.

Peu de données sont en revanche disponibles *in vivo*. Il a été suggéré que l'acétate de prednisolone 1,0 % avait le meilleur effet anti-inflammatoire dans les kératites expérimentales, mais des études plus tardives ont montré une efficacité similaire de l'acétate de fluorométholone sur le même modèle [7]. En revanche, un collyre d'acétate de prednisolone à 1,0 % permet de réduire significativement l'activité des polynucléaires dans le film lacrymal après abrasion de l'épithélium cornéen, quand des concentrations de 0,1 % d'acétate de prednisolone, de dexaméthasone ou de fluorométholone sont inefficaces [8].

Tableau 52-I – Action minérallocorticoïde et anti-inflammatoire des corticoïdes donnés par voie générale.

	Effet minérallocorticoïde	Effet anti-inflammatoire
Dexaméthasone	0	25-30
Bétaméthasone	0	25-30
Triamcinolone	0	5
Méthylprednisolone	0,5	5
Prednisolone	0,8	4
Prednisone	0,8	4
Cortisol	1	1

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des collyres cortisonés a été largement étudiée chez le lapin. L'extrapolation chez l'homme doit se faire avec prudence, car la cornée est plus fine et le rythme de clignement plus lent chez le lapin. En tenant compte des modifications induites par l'anesthésie générale et des considérations sur la masse corporelle ou la vascularisation de l'orbite chez le lapin, les concentrations observées chez l'homme sont en principe plus basses que chez le lapin [6].

Globalement, les collyres cortisonés ont une pénétration rapide et partielle dans l'œil. Par exemple, après administration topique d'acétate d'hydrocortisone radiomarquée, le pic de concentration

dans le stroma cornéen intervient au bout de vingt minutes et diminue ensuite à un tiers de sa valeur en deux heures [9].

La pénétration des collyres cortisonés dans l'œil dépend de l'état de l'œil, du principe actif utilisé, de la forme galénique du collyre et du rythme d'administration.

EN FONCTION DE L'ÉTAT DE L'ŒIL

La principale voie de passage d'un collyre cortisoné dans l'œil est l'épithélium cornéen lipophile [6]. En effet, lorsqu'on interdit le passage cornéen chez le lapin, les concentrations d'hydrocortisone diminuent d'un facteur 70 dans le stroma cornéen et d'un facteur 40 dans l'iris et la chambre antérieure [9].

À l'inverse, la pénétration des corticoïdes dans l'œil peut être augmentée en cas d'inflammation intraoculaire par altération des barrières hémato-oculaires ou par altération de l'épithélium cornéen [10].

D'autres facteurs ont une influence plus limitée : la rupture de la barrière capsulaire postérieure (aphakie ou pseudophakie avec capsulotomie) augmente la pénétration intravitréenne et, dans un œil vitrectomisé, la pénétration mais aussi l'élimination des corticoïdes sont augmentées [11].

EN FONCTION DU PRINCIPE ACTIF

Les corticoïdes sont des acides, disponibles en collyre sous forme d'acétates (principalement la prednisone ou la prednisolone), ou de phosphates (la dexaméthasone). D'autres molécules peuvent être proposées en collyre à l'état radicalaire (fluorométholone, rimexolone), d'alcool (fluorométholone), ou d'ester (acétonide de triamcinolone, etabonate de loteprednol).

Les acétates sont liposolubles et ont théoriquement une meilleure biodisponibilité cornéenne que les phosphates, hydrosolubles [6]. En revanche, lorsque l'épithélium est altéré, les phosphates pénètrent beaucoup mieux que les acétates [12].

L'administration de collyres fortifiés n'a pas d'intérêt : on a montré que, par exemple, la concentration optimum de prednisolone était de 1 % et que la biodisponibilité n'augmentait pas avec des concentrations plus élevées [13].

Lorsqu'on compare des concentrations de dexaméthasone, de prednisolone et de fluorométholone dans le même véhicule, les concentrations finales dans l'humeur aqueuse sont similaires [6].

L'etabonate de loteprednol est une molécule qui se transforme dans la cornée en un dérivé inactif [14]. Cette particularité a été exploitée pour limiter les risques d'augmentation de la pression intraoculaire.

La triamcinolone dans sa forme acétonide permet un relargage progressif du produit, donc théoriquement une action prolongée.

EN FONCTION DE LA FORME GALÉNIQUE

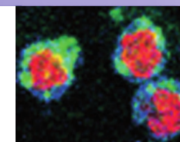
De nombreux moyens ont été développés pour augmenter la biodisponibilité des collyres [15] : les collyres cortisonés sont disponibles en unidoses ou en flacon, sous forme de solution, de suspension ou de pommade (tableau 52-II).

Les gels et pommades augmentent le temps de résidence du principe actif au contact de la cornée, mais ils peuvent également constituer un « piège » pour la molécule, avec une diminution paradoxale de la quantité de principe actif qui pénètre dans l'œil [12, 16].

Tableau 52-II – Principales caractéristiques des collyres cortisonés commercialisés en France. L'activité anti-inflammatoire est appréciée par rapport à l'activité de l'hormone de référence (cortisol).

Nom commercial en France	Principe actif	Forme chimique	Molécules associées	Forme galénique	Concentration	Conservateur	Année d'AMM	Laboratoire	Prix (€)	Activité anti-inflammatoire	Éq. Dexa (une goutte)
Dexa-Free	Dexaméthasone	Phosphate	–	Unidoses	1 mg/ml	–	2006	Thea	5,50	30	1,00
Maxidex	Dexaméthasone	–	–	Solution	1 mg/ml	BAK	1977	Alcon	1,52	30	1,00
Tobradex	Dexaméthasone	–	Tobramycine	Suspension	1 mg/ml	BAK	1997	Alcon	3,91	30	1,00
Frakidex	Dexaméthasone	Phosphate	Framycétine	Solution	1 mg/ml	BAK	1997	Chauvin B & L	2,20	30	1,00
				Pommade	1 mg/g	–	1998		1,84		–
Dexagrane	Dexaméthasone	Phosphate	Néomycine	Solution	1 mg/ml	BZD	1995	Ioltech	2,38	30	1,00
Chibrocadron	Dexaméthasone	Phosphate	Néomycine	Solution	1 mg/ml	BZD	1992	Thea	2,57	30	1,00
Cebedexacol	Dexaméthasone	Phosphate	Chroramphénicol	Solution	1 mg/ml	–	1972	Chauvin B & L	2,44	30	1,00
Maxidrol	Dexaméthasone	–	Néomycine + polymyxine B	Solution	1 mg/ml	BAK	1976	Alcon	2,44	30	1,00
				Pommade	1 mg/g	–			1,95		–
Sterdex	Dexaméthasone	–	Oxytétracycline	Pommade	0,267 mg/dose	–	1973	Novartis	1,92	30	–
Cidermex	Triamcinolone	Acétonide	Néomycine	Pommade	1 mg/g	–	1976	UCB Pharma	NC	5	–
Vexol	Rimexolone	–	–	Suspension	10 mg/ml	BAK	1995	Alcon	6,29	1	0,30
Flucon	Fluorométholone	–	–	Solution	1 mg/ml	BAK	1980	Alcon	1,95	NC	NC
Bacicoline	Hydrocortisone	Acétate	Bacitracine + colistine	Solution	10 mg/ml	Borate	1962	MD Vision	2,79	1	0,33
	Cortisol (référence)	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–

BAK, chlorure de benzalkonium ; BZD, bromure de benzododecinium ; NC, non communiqué.



Une suspension peut doubler la biodisponibilité les concentrations cornéennes et intracamérulaires par rapport à une solution [17]. Il a été montré qu'une suspension d'acétate de prednisolone pouvait produire une concentration intraoculaire de corticoïdes vingt fois plus élevée qu'une solution de phosphate de prednisolone [6]. L'avantage d'une suspension est d'avoir un temps de contact augmenté avec la cornée, qui autorise une diminution de la dose pour une même biodisponibilité, donc une moindre toxicité. Le principal problème des suspensions est celui de la granulométrie : les microparticules en suspension ne doivent pas avoir un diamètre supérieur à 90 µm et il faut rappeler à l'utilisateur d'agiter le flacon avant usage, faute de quoi un dépôt peut se former, entraînant une diminution de la concentration du principe actif délivré jusqu'à 25 % de sa valeur initiale [18].

De nombreux systèmes ont été développés pour augmenter le temps de résidence des principes actifs avec la cornée (inserts, cyclodextrines, liposomes, nanoparticules). Quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens ont fait l'objet de commercialisations avec ces dispositifs — citons l'*Ocusert*, implant, ou l'*Indocollyre*, contenant des cyclodextrines — mais, à ce jour, aucun collyre cortisoné.

En revanche, l'utilisation des lentilles souples hydrophiles peut être considérée comme l'équivalent d'un insert avec n'importe quelle molécule [15].

EN FONCTION DU RYTHME D'ADMINISTRATION

Si augmenter les concentrations de principe actif n'a pas d'effet sur l'efficacité, le rythme d'instillation est un facteur crucial. En effet, lorsqu'on modifie le rythme d'administration de la prednisolone 1 %, son efficacité est multipliée par cinq en cas d'administration d'une goutte toutes les heures et par six en cas d'administration toutes les cinq minutes, par rapport à une administration toutes les quatre heures [19].

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont le glaucome et la cataracte cortisonés. Ces effets sont connus depuis longtemps après administration locale, topique ou systémique. Ces complications ophtalmiques ont été également décrites après administration locale extra-ophtalmologique ou inhalation [1], même si ce point reste controversé [20].

GLAUCOME CORTISONÉ

PHYSIOPATHOLOGIE

L'augmentation de la pression intraoculaire a été l'un des premiers effets secondaires décrits. Elle est surtout observée en cas d'administrations locales (topique, latéro-bulbaire ou sous-conjonctivale). Le glaucome cortisoné se développe lorsque cette augmentation de la tension intraoculaire est plus importante, sans qu'il soit possible d'en prédire le délai ni l'intensité.

Le risque de développer un glaucome cortisoné est sujet à des variations individuelles importantes. Il serait plus élevé chez 34 % à 42 % des patients [1, 21, 22], avec des facteurs de risque particulièrement élevés chez les patients aux antécédents de glaucome ou dont les parents au premier degré ont développé un glaucome [23] — chez qui le risque pourrait augmenter à pratiquement 100 % pour le patient glaucomateux [1] —, mais également chez les diabétiques et les forts myopes [24].

L'augmentation de la pression intraoculaire peut commencer dès la troisième semaine après l'initiation du traitement, mais peut survenir à tout moment. Elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Chez le petit enfant, le glaucome cortisoné peut poser le diagnostic différentiel avec un glaucome infantile avec des signes très évocateurs, tels que photophobie, larmoiement, buphtalmie ou cornée trouble [25].

Chez les patients uvéitiques traités par corticoïdes, il est souvent impossible de dire si une augmentation de la pression intraoculaire est due à une augmentation de la production d'humeur aqueuse, au traitement cortisoné ou aux deux. Lorsque l'uvéite est unilatérale, un traitement test sur l'œil controlatéral peut permettre de faire le diagnostic différentiel. Si l'uvéite est bilatérale, une épreuve de décroissance thérapeutique peut permettre de faire le diagnostic différentiel. Cependant, lors de la décroissance cortisonée, une chute de la pression intraoculaire peut être liée également à un rétablissement de la perméabilité trabéculaire ou à une recrudescence inflammatoire.

Les stéroïdes augmentent la pression intraoculaire par diminution de l'excrétion d'humeur aqueuse. Le mécanisme exact n'est pas clairement élucidé : modifications morphologiques du trabéculum [23], accumulation de glycosaminoglycanes dans le trabéculum par inhibition de leur catabolisme [26], inhibition de la phagocytose des corps étrangers par les cellules endothéliales trabéculaires ou inhibition de la synthèse des PGE2 et PGF-2α, qui toutes deux augmentent le flux excrétoire d'humeur aqueuse. Il est maintenant fortement suspecté que l'effet des corticoïdes sur la pression intraoculaire implique des récepteurs spécifiques de forte affinité [27], indiquant une action directe des corticoïdes sur les cellules trabéculaires [28]. Les mêmes récepteurs sont présents dans les cellules de l'iris, du corps ciliaire, de la cornée, de la sclère, du trabéculum et du canal de Schlemm. Il est donc possible que le même mécanisme soit à l'œuvre dans l'efficacité anti-inflammatoire et dans la propension à augmenter la pression intraoculaire des corticoïdes, et qu'il soit difficile de dissocier l'efficacité anti-inflammatoire et le potentiel d'élévation de la pression intraoculaire [1, 29].

Enfin, les corticoïdes pourraient augmenter la pression intraoculaire après induction de l'expression du gène *TIGR/MYOC* (locus GLCIA), situé sur le chromosome 1, et production de myociline [23].

AUGMENTATION DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE SELON LES MOLÉCULES

Comparées à la dexaméthasone, les autres molécules ont montré une moindre propension à augmenter la pression intraoculaire. Le risque a été évalué respectivement à 1, 4 et 7,6 respectivement pour la medrysone, la fluorométholone et la dexaméthasone [30]. La rimexolone 1 % aurait 1,7 fois moins de risque d'augmenter la pression intraoculaire que la prednisolone 1 % [31]. Parmi les patients qui ont développé une augmentation de la pression intraoculaire sous dexaméthasone, 21 % de ceux qui sont mis sous fluorométholone et 33 % de ceux qui sont mis sous rimexolone continuent d'avoir une augmentation de la pression intraoculaire de plus de 10 mm Hg [29].

La rimexolone, comme la fluorométholone ou la medrysone — autres molécules qui ont démontré une moindre propension à augmenter la pression intraoculaire — n'ont pas de groupement hydroxyle sur le carbone 21 [29].

PRÉVENTION

La prévention du glaucome cortisoné repose sur la stricte surveillance de la tension intraoculaire chez les patients traités par corticoïdes locaux au long cours. Cet effet est majoré en cas

d'obstruction des voies lacrymales — ce critère doit être particulièrement pris en compte chez l'enfant. Il est atténué par l'utilisation de corticoïdes de plus faible niveau (fluorométholone, rimexolone), mais ces collyres sont également susceptibles d'entraîner un glaucome cortisoné et l'utilisation de ces collyres au long cours ne doit jamais dispenser d'une surveillance tout aussi étroite de la pression intraoculaire.

CATARACTE CORTISONÉE

La corticothérapie au long cours provoque une opacité sous-capsulaire postérieure du cristallin caractéristique : 30 % à 40 % des patients recevant 10 mg de prednisone pendant deux ans présentent une cataracte et presque 100 % après quatre ans de traitement [32]. La cataracte cortisonée est répertoriée selon une classification

Elle s'explique par des récepteurs spécifiques sur les cellules épithéliales cristalliniennes, ainsi que par une sensibilité de ces cellules *in vitro* à l'action des corticoïdes. La cataracte serait induite soit par une action directe des glucocorticoïdes sur ces cellules épithéliales cristalliniennes [33], soit par une action sur d'autres cellules intraoculaires ou extraoculaires, qui agiraient indirectement par divers mécanismes (altération de la concentration des facteurs de croissance, par exemple) [34]. D'autres études ont suggéré que la cataracte cortisonée se formerait par liaison directe des corticoïdes avec les protéines cristalliniennes [35], en particulier l'α-cristalline [36], rendant ces protéines davantage susceptibles à l'oxydation [37, 38], ou par réduction de la concentration intracristallinienne de glutathion [39]. Un traitement préventif par anti-oxydants (vitamine E) a montré des résultats intéressants chez le rat [40].

La cataracte cortisonée présente trois principales caractéristiques : elle est associée uniquement aux glucocorticoïdes ; elle implique une migration aberrante des cellules épithéliales cristalliniennes ; elle présente une localisation postérieure centrale. La cataracte cortisonée est plus fréquente chez les patients HLA-A1, mais n'a pas de rapport avec l'âge, la dose totale ou la durée du traitement corticoïde [41]. Le principal facteur de risque étant la susceptibilité individuelle, il est maintenant reconnu qu'il est impossible de fonder une prévention sur un concept de « dose de sécurité » [42].

TOXICITÉ ÉPITHÉLIALE CORNÉENNE

Les corticoïdes diminuent le pouvoir de cicatrisation ; ils fragilisent donc l'épithélium cornéen et peuvent entraîner des ulcères de cornée ou des retards de cicatrisation. Chez l'enfant, les risques d'amincissement voire de perforation cornéenne ne sont pas nuls, surtout lors de traitements prolongés. L'obstruction des voies lacrymales augmente la toxicité.

Les corticoïdes donnés au long cours induisent également une sécheresse oculaire iatrogène, qui s'ajoute à l'effet du conservateur. Dans soixante-neuf yeux, une équipe indienne a montré une diminution significative du test de Schirmer [43].

POTENTIALISATION INFECTIEUSE

Dans les kératites herpétiques, les corticostéroïdes augmentent la réplication virale et favorisent la sécrétion d'enzymes protéolytiques, accélérant la lyse du stroma. Les collyres cortisonés sont donc strictement contre-indiqués dans les kératites herpétiques en phase de réplication virale. En revanche, un traitement corticoïde adjuvant peut être proposé en deuxième intention, afin de réduire les réactions inflammatoires dans le stroma cornéen, sous strict contrôle ophtalmologique.

La crainte d'infections bactériennes décompensées ou découvertes sous corticoïdes locaux a fait se multiplier sur le marché les associations corticoïdes-antibiotiques, au point qu'en France, la plupart des collyres contenant des corticoïdes contiennent également un ou plusieurs antibiotiques. Les règles de bon usage des antibiotiques vont limiter l'utilisation de ces molécules au profit des corticoïdes purs, afin de ne pas inutilement sélectionner des bactéries résistantes.

Cette potentialisation infectieuse est à prendre en compte dans les discussions concernant l'utilisation des corticoïdes locaux en prévention : par exemple, dans l'utilisation postopératoire après chirurgie de la cataracte chez les patients qui ont des antécédents de kératite herpétique.

TOXICITÉ SYSTÉMIQUE DES CORTICOÏDES LOCAUX

Le passage systémique des corticoïdes donnés par voie topique est facile. Cependant, les concentrations sanguines ainsi obtenues sont très faibles. Un cas exceptionnel de syndrome de Cushing typique a été décrit après administration d'acétate de prednisolone 1 % toutes les deux heures pendant six mois [44].

Principes de prescription

MOLÉCULES DISPONIBLES

Le tableau 52-III donne les molécules disponibles sur le marché en France, en Allemagne, aux États-Unis, en Italie et aux Pays-bas. On l'aura remarqué, l'offre de corticoïdes locaux non associés est très faible en France : en fait, de nombreux collyres corticoïdes y sont des associations antibiotiques-corticoïdes ; en particulier, aucune pommade corticoïde n'est commercialisée sans antibiotique en France, alors que c'est le traitement de référence d'une pathologie très fréquente : le chalazion. De ce fait, de nombreux patients souffrant d'inflammations récidivantes et nécessitant un traitement corticoïde prolongé, voire au long cours, se trouvent *ipso facto* avec un traitement antibiotique prolongé. Espérons que dans les années qui viennent, l'industrie pharmaceutique prendra ce problème en compte pour diversifier la gamme de collyres cortisonés non associés.

BONNES ET MAUVAISES INDICATIONS

L'essentiel des contre-indications des corticoïdes locaux réside dans les infections actives de la surface oculaire. Au cours d'une infection virale, les corticoïdes favorisent la dissémination des virus dans les tissus profonds, diminuent et retardent la cicatrisation, libèrent les collagénases et diminuent les mécanismes immunitaires [45].

Les corticoïdes locaux font bien sûr partie du traitement d'un grand nombre d'infections oculaires pour en limiter les séquelles post-inflammatoires, à la stricte condition d'avoir au préalable un bon contrôle de l'infection.

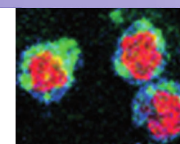


Tableau 52-III – Collyres cortisonés non associés commercialisés en France, en Allemagne, aux États-Unis, en Italie et aux Pays-Bas.

	France	Allemagne	États-Unis	Italie	Pays-Bas
Dexaméthasone	*Dexa-Free* *Maxidex*	*Dex-EDS* *Dexamethason-Jpharm* *Dexapos* *Dexagel* *Dexa-sine SE* *Isopto-Dex* *Spersadex* *Totocortin*	*AK-Dex* *Decadron Ocumeter* *Dexasol* *Maxidex* *Dexamethason oph*	*Luxazone* *Visumetazone*	*Dexamethason*
Prednisolone		*Inflanefran* *Inflanefran forte* *Predni-oph* *Prednisolone-Jpharm* *Predni-POS* *Ultracortenol*	*AK-Pred* *Econopred* *Econopred Plus* *Inflamase Forte* *Inflamase Mild* *Pred Forte* *Pred Mild* *Prednisol* *Prednisolone oph*		*Pred Forte* *Ultracortenol* *Prednisolon*
Rimexolone	*Vexol*	*Vexol*	*Vexol* *Rimexolone-oph*	*Vexol*	
Fluorométholone	*Flucon*	*Efflumidex* *Fluoropos* *Fluoro-Ophtal*	*Flarex* *Fluorometholone oph* *FML Liquifilm* *Fluor-Op* *FML SOP* *FML Forte Liquifilm* *Eflone*		*Flarex* *FML Liquifilm*
Loteprednol		*Lotemax*	*Alrex* *Lotemax*	*Lotemax*	
Medrysone			*Medrysone oph* *HMS*		
Hydrocortisone		*Ficortril* *Hydrocortisone POS*			

Schémas thérapeutiques

Cas de figure général

La prescription d'un collyre cortisoné a trop longtemps été banalisée. Leur efficacité redoutable à « blanchir les yeux rouges » leur a donné une réputation de panacée qui explique leur utilisation abusive. La première prescription d'un collyre corticoïde devrait être réservée à l'ophtalmologiste médecin, s'accompagner d'un examen clinique soigneux pour écarter une infection virale ou fongique et être associée à une visite de contrôle précoce (moins de huit jours). L'augmentation de la pression intraoculaire pouvant survenir très tôt, il convient de surveiller la pression intraoculaire d'un patient sous corticothérapie tous les mois [25].

Adaptation de la dose

En cas d'inflammation intraoculaire sévère ou en cas de mauvaise réponse à un premier traitement, la dose d'attaque en corticothérapie locale peut impliquer des traitements très importants. Pour des raisons de pharmacocinétique, il est inutile d'employer des collyres fortifiés (cf. *supra*), mais on peut augmenter le rythme d'administration jusqu'à une goutte de dexaméthasone toutes les cinq minutes les premiers jours.

La décroissance thérapeutique peut se faire progressivement, pour éviter un effet rebond à l'arrêt du traitement. On peut alors d'abord diminuer le rythme d'administration, puis utiliser différentes molécules, en particulier des corticoïdes de niveau plus faible (fluorométholone, rimexolone, prednisone), afin d'avoir un contrôle minimum de l'inflammation intraoculaire au prix d'un risque moindre sur la pression intraoculaire.

Peut-on se passer de corticoïdes en postopératoire de la cataracte ?

Le traitement postopératoire de la chirurgie de la cataracte représente en fréquence la première utilisation des collyres cortisonés pour traiter l'inflammation intraoculaire.

Ce traitement, prescrit généralement pendant le premier mois postopératoire, n'est pas dénué de risques. On a par exemple décrit des réactivations herpétiques même chez des patients sans antécédent connu d'herpès [46].

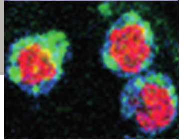
De nombreuses études ont essayé des traitements alternatifs, en particulier non stéroïdiens : par exemple, le kétorolac ou le diclofenac ont montré un bon contrôle des données de *flare*, comparés à la prednisolone, la rimexolone ou le loteprednol [47-51]. Ces traitements n'ont pas encore reçu l'aval des conférences de consensus. Une autre piste pourrait être d'utiliser des collyres moins dosés : on a retrouvé des doses de 670 ng/ml de prednisolone dans l'humeur aqueuse, alors que des concentrations de 25 ng/ml pourraient être suffisantes pour contrôler l'inflammation postopératoire en chirurgie de la cataracte [52].

Corticorésistance

Poser un diagnostic d'uvéite corticorésistante est lourd de conséquence pour le patient et, le plus souvent, synonyme de traitement sévère par voie générale. Avant d'évoquer la corticorésistance, il faut évoquer d'autres cas de fausse corticorésistance : uvéites naturellement résistantes aux corticoïdes (hétérochromie de Fuchs ou syndrome de Possner-Schlossman), infections ou pathologies intraoculaires génératrices d'inflammation (tumeur, décollement de rétine), traitement de dose ou de durée insuffisantes, mauvaise observance du traitement.

Bibliographie

[1] Raizman M. Corticosteroid therapy of eye disease. Fifty years later. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 1000-1001.
[2] Hench PS, Kendall EC *et al.* The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone ; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949, *24* : 181-197.
[3] Steffensen EH *et al.* The experimental use of cortisone in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 1950, *33* : 1033-1040.
[4] Woods AC. Clinical and experimental observation on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1950, *33* : 1325-1349.
[5] McLean JM, Gordon DM, Koteen H. Clinical experiences with ACTH and cortisone in ocular diseases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1951, *55* : 565-572.
[6] McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 1992, *76* : 681-684.
[7] Kupferman A, Berrospi AR, Leibowitz AR. Fluorometholone acetate. A new ophthalmic derivative of fluorometholone. *Arch Ophthalmol* 1982, *100* : 640-641.
[8] Srinivasan BD, Kulkarni PS. Polymorphonuclear leukocyte response. Inhibition following corneal epithelial denudation by steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Arch Ophthalmol* 1981, *99* : 1085-1089.
[9] Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration routes of topically applied eye medications. *Am J Ophthalmol* 1978, *85* : 383-386.
[10] Cox WV, Kupferman A, Leibowitz HM. Topically applied steroids in corneal disease. I. The role of inflammation in stromal absorption of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1972, *88* : 308-313.
[11] Cochereau I. Biodisponibilité des anti-inflammatoires. *J Fr Ophtalmol* 2000, *23* : 514-517.
[12] Kupferman A. *et al.* Topically applied steroids in corneal disease. III. The role of drug derivative in stromal absorption of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1974, *91* : 373-376.
[13] Leibowitz HM, Kupferman A. Kinetics of topically administered prednisolone acetate. Optimal concentration for treatment of inflammatory keratitis. *Arch Ophthalmol* 1976, *94* : 1387-1389.
[14] Druzgala P, Wu WM, Bodor N. Ocular absorption and distribution of loteprednol etabonate, a soft steroid, in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 1991, *10* : 933-937.
[15] Sirbat D *et al.* Moyens d'amélioration de la biodisponibilité pour la voie topique. *J Fr Ophtalmol* 2000, *23* : 505-509.
[16] Cox WV, Kupferman A, Leibowitz HM. Topically applied steroids in corneal disease. II. The role of drug vehicle in stromal absorption of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1972, *88* : 549-552.
[17] Schoenwald RD, Stewart P. Effect of particle size on ophthalmic bioavailability of dexamethasone suspensions in rabbits. *J Pharm Sci* 1980, *69* : 391-394.
[18] Diestelhorst M, Kwon KA, Suverkrup R. Dose uniformity of ophthalmic suspensions. *J Cataract Refract Surg* 1998, *24* : 672-677.
[19] Leibowitz HM, Kupferman A. Optimal frequency of topical prednisolone administration. *Arch Ophthalmol* 1979, *97* : 2154-2156.
[20] Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000, *11* : 478-483.
[21] Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963, *70* : 500-507.
[22] Becker B, Mills DW. Elevated intraocular pressure following corticosteroid eye drops. *JAMA* 1963, *185* : 884-886.
[23] Sapir-Pichhadze R, Blumenthal EZ. [Steroid induced glaucoma.] *Harefuah* 2003, *142* : 137-140, 157.
[24] El Afrit MA *et al.* Glaucome cortisonique : étude épidémiologique, clinique et thérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2007, *30* : 49-52.
[25] Moorthy RS *et al.* Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol* 1997, *41* : 361-394.
[26] Knepper PA, Collins JA, Frederick R. Effects of dexamethasone, progesterone, and testosterone on IOP and GAGs in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985, *26* : 1093-1100.
[27] Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR. Prostaglandin production by human trabecular cells: in vitro inhibition by dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983, *24* : 1541-1545.
[28] Weinreb RN *et al.* Detection of glucocorticoid receptors in cultured human trabecular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981, *21* : 403-407.
[29] Leibowitz HM *et al.*, Intraocular pressure-raising potential of 1.0 % rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 1996, *114* : 933-937.
[30] Mindel JS *et al.* Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 1577-1578.
[31] Foster CS *et al.* Efficacy and safety of rimexolone 1 % ophthalmic suspension vs 1 % prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996, *122* : 171-182.
[32] Williamson J *et al.* Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy. In patients with rheumatoid arthritis and related conditions. *Br J Ophthalmol* 1969, *53* : 361-372.
[33] Jacob TJ, Karim AK, Thompson GM. The effects of steroids on the human lens epithelium. *Eye* 1987, *1* : 722-7.
[34] James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007, *23* : 403-420.
[35] Manabe S, Bucala R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984, *74* : 1803-1810.
[36] Hook DW, Harding JJ. Alpha-crystallin acting as a molecular chaperone protects catalase against steroid-induced inactivation. *FEBS Lett* 1996, *382* : 281-284.
[37] Costagliola C *et al.* Effect of topical glucocorticoid administration on the protein and nonprotein sulfhydryl groups of the rabbit lens. *Ophthalmic Res* 1987, *19* : 351-356.
[38] Bucala R *et al.* Nonenzymatic modification of lens crystallins by prednisolone induces sulfhydryl oxidation and aggregate formation: in vitro and in vivo studies. *Exp Eye Res* 1985, *41* : 353-363.
[39] Dickerson JE Jr, Dotzel E, Clark AF. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies. *Exp Eye Res* 1997, *65* : 507-516.
[40] Kojima M *et al.* Inhibition of steroid-induced cataract in rat eyes by administration of vitamin-E ophthalmic solution. *Ophthalmic Res* 1996, *28* : 64-71.
[41] Kollarits CR *et al.* HLA-A1 and steroid-induced cataracts in renal transplant patients. *Ann Ophthalmol* 1982, *14* : 1116-1118.
[42] Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 1773-1777.
[43] Singh G, Kaur J. Iatrogenic dry eye: late effect of topical steroid formulations. *J Indian Med Assoc* 1992, *90* : 235-237.
[44] Ozerdem U *et al.* Systemic toxicity of topical and periocular corticosteroid therapy in an 11-year-old male with posterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 240-241.
[45] Ostler HB. Glucorticoid therapy in ocular herpes simplex. I. Limitations. *Surv Ophthalmol* 1978, *23* : 35-43.
[46] Barequet IS, Wasserzug Y. Herpes simplex keratitis after cataract surgery. *Cornea* 2007, *26* : 615-617.
[47] Flach AJ, Jaffe NS, Akers WA. The effect of ketorolac tromethamine in reducing postoperative inflammation: double-mask parallel comparison with dexamethasone. *Ann Ophthalmol* 1989, *21* : 407-411.
[48] Flach AJ *et al.* The quantitative effect of 0.5 % ketorolac tromethamine solution and 0.1 % dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 480-483.
[49] Guzey M *et al.* Ketorolac-tobramycin combination vs fluorometholone-tobramycin combination in reducing inflammation following phacoemulsification cataract extraction with scleral tunnel incision. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000, *31* : 451-456.
[50] Holzer MP *et al.* Comparison of ketorolac tromethamine 0.5 % and loteprednol etabonate 0.5 % for inflammation after phacoemulsification: prospective randomized double-masked study. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 93-99.
[51] Solomon KD *et al.* Comparison of ketorolac tromethamine 0.5 % and rimexolone 1 % to control inflammation after cataract extraction. Prospective randomized double-masked study. *J Cataract Refract Surg* 2001, *27* : 1232-1237.
[52] McGhee CN *et al.* Penetration of topically applied prednisolone sodium phosphate into human aqueous humour. *Eye* 1989, *3* : 463-467.



Chapitre 53

Injections péri-oculaires et intra-oculaires de corticoïdes au cours des uvéites

E. Azan

Les molécules injectées par voie péri-oculaire et voie intra-oculaire peuvent appartenir à la catégorie des corticoïdes à effet immédiat, dans laquelle la dexaméthasone est le produit le plus utilisé, ou à celle des corticoïdes à effet retardé, dont la triamcinolone est le principal représentant [1]. Les corticoïdes à effet immédiat sont essentiellement injectés par voie sous-conjonctivale ou latérobulbaire pour le traitement en urgence des formes les plus intenses d'inflammation intra-oculaire, dont les uvéites à hypopion. Les corticoïdes à effet retard, comportant des suspensions de triamcinolone cristallisée de faible solubilité [2], sont injectés au cours des uvéites par voie sous-ténonienne ou intravitréenne, essentiellement pour traiter l'œdème maculaire.

Injections sous-conjonctivales et latérobulbaires de corticoïdes à effet immédiat

La voie sous-conjonctivale d'injection des corticoïdes présente plusieurs inconvénients, dont son caractère fréquemment douloureux dans un contexte d'inflammation oculaire intense, malgré l'instillation de collyres anesthésiants. Un chémosis et/ou une hémorragie sous-conjonctivale sont quasiment systématiques, rendant difficile le suivi de la rougeur oculaire en tant que marqueur simple de l'inflammation du segment antérieur. Par ailleurs, la cible essentielle des injections sous-conjonctivales est le segment antérieur, qui est accessible à un traitement par collyres cortisonés à haute fréquence d'instillation. *A contrario*, les injections latérobulbaires ont un effet sur les formes sévères d'inflammation du segment antérieur, tout en ayant une action sur le segment postérieur, notamment pour le traitement ou la prévention d'une inflammation par contiguïté au cours des formes sévères d'uvéite antérieure.

Corticoïdes à effet retard injectés par voie sous-ténonienne et intravitréenne

Indications et mécanismes d'action

La principale indication des injections de corticoïdes retard est le traitement de l'œdème maculaire, qui constitue la première cause de baisse d'acuité visuelle, parfois irréversible, chez les patients atteints d'uvéite [3]. Le contexte dans lequel des injections péri- ou intra-oculaires de corticoïdes à effet retard sont proposées est essentiellement lorsqu'un œdème maculaire, plutôt unilatéral, complique une uvéite ne nécessitant pas de traitement systémique. D'autres indications ont pour but une épargne cortisonique chez des patients déjà traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

La physiopathologie des œdèmes maculaires secondaires à une uvéite comporte une inflammation associée à une rupture de la barrière hématorétinienne, avec participation des prostaglandines et cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1). L'action des corticoïdes sur l'œdème maculaire comporte un effet de diminution de la concentration de médiateurs de l'inflammation (interleukines IL-5, IL-6 et IL-8, prostaglandines, interféron γ et TNF) et de diminution de la production de VEGF, donc de la perméabilité vasculaire. Une action sur les canaux calciques, favorisant la diffusion des fluides pour diminuer l'œdème, serait également en cause. Enfin, les corticoïdes améliorent l'intégrité de la barrière hémato-oculaire. Une étude en OCT de l'évolution de l'œdème maculaire après injection de triamcinolone montre que la réduction de l'œdème débute dès la première heure suivant l'injection [4]. Ces résultats démontrent l'importance des effets non transcriptionnels (ou non géniques) des corticoïdes, c'est-à-dire leur d'action directe sur les canaux membranaires des cellules rétiniennes après injection intravitréenne.

Dans une étude sur trente-sept yeux ayant bénéficié de cinquante et une injections intravitréennes, la demi-vie de la triamcinolone était estimée à 15,4 ± 1,9 jours, avec une durée moyenne de l'effet de 140 ± 17 jours [5]. Une concentration de triamcinolone était détectable dans le vitré jusqu'à 2,75 mois après injection intravitréenne [6]. La demi-vie intravitréenne de la triamcinolone était réduite à 3,2 jours dans des yeux vitrectomisés [7]. La concentration intravitréenne de triamcinolone mesurée par chromatographie sur des yeux nécessitant un acte de chirurgie vitréorétinienne atteint 1,22 ± 0,24 µg/ml, soit plus de cent fois celle mesurée après injection sous-ténonienne [8].

EFFICACITÉ

Le principal critère de jugement de l'efficacité des injections doit être l'épaisseur maculaire (fig. 53-1). En effet, bien que l'acuité visuelle soit corrélée à l'épaisseur maculaire, de nombreux autres facteurs sont susceptibles d'affecter son évaluation, dont la présence éventuelle d'anomalies du segment antérieur. La durée d'évolution de l'œdème maculaire conditionne le potentiel de récupération fonctionnelle. Si des lésions irréversibles des photorécepteurs sont constituées, l'acuité visuelle peut rester diminuée, malgré la disparition d'un œdème maculaire.

La plupart des données d'efficacité des injections sous-ténoniennes ou intravitréennes sont fondées sur l'étude du traitement de l'œdème maculaire secondaire au diabète. Dans l'étude de Cardillo *et al.*, les injections intravitréennes permettaient une diminution de 56,8 % (– 204,8 µm) et les injections sous-ténoniennes de 16,1 % (– 188 µm) de l'épaisseur maculaire en OCT à trois mois [9]. L'amélioration de l'acuité visuelle à trois mois était plus nette chez les patients traités par injection intravitréenne plutôt que sous-ténonienne, mais aucune différence significative n'était notée à six mois. Une autre étude, prospective randomisée avec un effectif de trente-six yeux (vingt-huit patients) et un suivi de six mois, concluait à également à une efficacité supérieure de l'injection intravitréenne par rapport à celle de l'injection sous-ténonienne, tant pour l'amélioration de l'acuité visuelle que pour la diminution de l'œdème maculaire évalué en OCT [10].

Les données de la littérature sont plus limitées en qui concerne l'œdème maculaire compliquant une uvéite. L'étude rétrospective de Kok *et al.* portant sur soixante-cinq yeux ayant été traités par injections intravitréennes et suivis sur huit mois, montre que l'injection était d'autant plus efficace que le patient était jeune (âge inférieur à soixante ans), que la durée de l'œdème maculaire était inférieure à douze mois et que l'acuité visuelle avant injection n'était pas trop diminuée [11]. Une comparaison entre injections intravitréenne et sous-ténonienne a été réalisée pour le traitement de l'œdème maculaire compliquant une l'uvéite idiopathique intermédiaire et concluait en l'absence de différence significative entre les deux voies d'injection pour la résolution angiographique de l'œdème maculaire et la récupération de l'acuité visuelle à trois et à six mois [12]. Globalement, tant l'injection sous-ténonienne qu'intravitréenne de triamcinolone permet une réduction de l'œdème maculaire secondaire à une uvéite mais, dans la plupart des études, la diminution de l'œdème maculaire est significativement plus importante après injection intravitréenne qu'après injection sous-ténonienne.

COMPLICATIONS

La complication la plus fréquente des injections sous-ténoniennes et intravitréennes est l'hypertonie. Les injections intravitréennes peuvent également, plus rarement, se compliquer d'hémorragie intravitréenne et de décollement de rétine. Les endophtalmies après injection intravitréenne ont été rapportées avec une fréquence de 0,87 % des cas [13]. Des cas de pseudo-endophtalmie sont également observés, parfois avec pseudo-hypopion (fig. 53-2) [14]. La présentation de la forme de triamcinolone acétonide la plus utilisée en France pour les injections intravitréennes et sous-ténoniennes (*Kenacort*) n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour ce mode d'administration. Son excipient comporte de l'alcool benzylique — absent de certaines présentations disponibles notamment aux États-Unis — ; son rôle dans des réactions « toxiques » de pseudo-endophtalmie est discuté. Le bénéfice d'une filtration du *Kenacort* avant injection n'a pas été démontré. Les injections sous-ténoniennes sont susceptibles d'entraîner un ptosis [15]. Les deux modes d'injection entraînent la progression d'opacités cristalliniennes, de manière plus rapide pour les injections intravitréennes [16].

L'hypertonie oculaire est une complication observée dans 6,8 % à 12 % des uvéites [17]. Les hypertonies liées aux injections intravitréennes et sous-ténoniennes s'ajoutent à cette fréquence. Une prédisposition génétique à l'hypertonie cortico-induite est connue de longue date et pourrait être évaluée par un test préthérapeutique fondé sur l'instillation de collyres corticoïdes [18]. Un antécédent d'hypertonie oculaire après corticothérapie topique constitue un facteur de risque d'hypertonie après injection intravitréenne ou sous-ténonienne de corticoïdes.

Le tableau 53-I récapitule les résultats de plusieurs séries ayant évalué la fréquence de l'hypertonie après injections intravitréennes ou sous-ténoniennes de triamcinolone [19]. Dans la série de Jonas *et al.*, une hypertonie (pression intra-oculaire supérieure à 21 mm Hg) est observée dans 41,2 % des cas après injection(s) intravitréenne(s) avec, dans 11,4 %, cas une pression intra-oculaire supérieure 30 mm Hg [20]. Dans cette étude, le principal facteur de risque

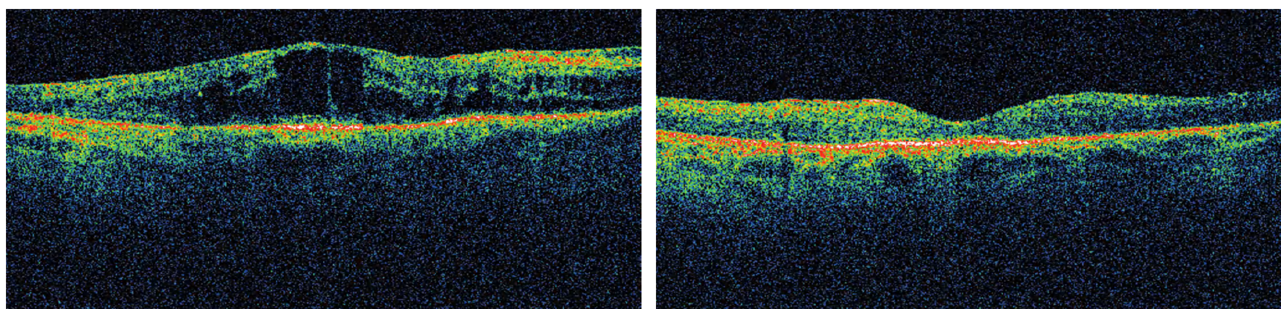


Fig. 53-1 ***Œdème maculaire secondaire à une choriorétinopathie de type* birdshot *traité par injection intravitréenne de triamcinolone.*** a | b
a. *OCT avant injection. Acuité visuelle : 3/10 ; épaisseur fovéolaire centrale : 503 µm ; pression intra-oculaire : 12 mm Hg.*
b. *OCT un mois et demi après injection. Acuité visuelle : 5/10 — probablement limitée de manière irréversible en raison de l'ancienneté de l'œdème — ; épaisseur fovéolaire centrale : 171 µm ; pression intra-oculaire : 18 mm Hg.*

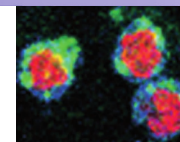


Tableau 53-I – Hypertonie après injection de triamcinolone.

		Injection intravitréenne	Injection sous-ténonienne
PIO > 21 mm Hg	Jonas *et al.*, 2005 [20]	41,2 %	
	Kok *et al.*, 2005 [11]	43,1 %	
	Levin *et al.*, 2002 [22]		17,2 %
	Bui Quoc *et al.*, 2002 [23]		21,3 %
Augmentation de la PIO de plus 5 mm Hg	Jea *et al.*, 2006 [19]	52,4 % à 3 semaines	44,2 % à 6 semaines

PIO, pression intra-oculaire.

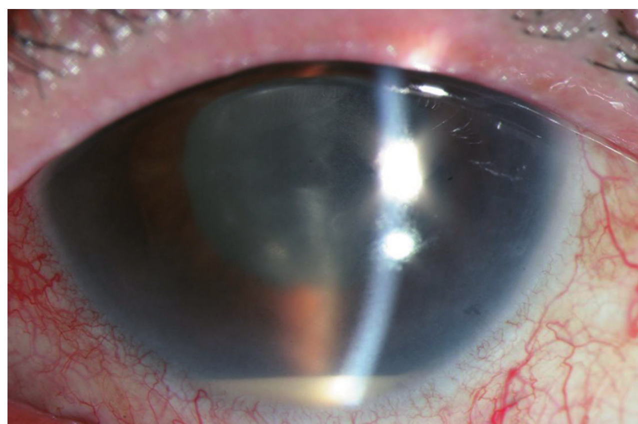


Fig. 53-2 ***Pseudo-endophtalmie à hypopion, après injection intravitréenne de triamcinolone.***

d'hypertonie oculaire après injections intravitréennes de corticoïdes est l'âge jeune. La survenue d'une hypertonie oculaire après injection(s) sous-ténonienne(s) de corticoïdes est retrouvée dans 30 % des cas par Helm et Holland (quarante-trois injections pour vingt yeux) et dans 17,2 % des cas par Levin *et al.* (soixante-quatre injections pour soixante-quatre yeux) [21, 22]. Dans la série de Bui Quoc *et al.*, l'hypertonie complique l'injection sous-ténonienne dans 21,3 % des cas quinze jours après l'injection (étude sur quatre-vingt-trois injections chez soixante et un patients) [23]. La voie intravitréenne d'injection entraîne plus d'hypertonie oculaire que la voie sous-ténonienne. Un suivi attentif et régulier de la pression intra-oculaire est impératif pendant au minimum six semaines après les injections. L'hypertonie cède généralement après traitement médical. Dans des cas exceptionnels, l'ablation chirurgicale des dépôts sous-ténoniens de cristaux de triamcinolone a été proposée. Plus fréquemment, quelques hypertonies rebelles peuvent justifier une chirurgie filtrante.

Bibliographie

[1] Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J *et al.* Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2007, *52* : 503-522.

[2] Moshfeghi AA, Nugent AK, Nomoto H *et al.* Triamcinolone acetonide preparations: impact of crystal size on in vitro behavior. *Retina* 2009, *29* : 689-698.

[3] Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W *et al.* Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 332-336.

[4] Miyamoto N, Iossifov D, Metge F *et al.* Early effects of intravitreal triamcinolone on macular edema : mechanistic implication. *Ophthalmology* 2006, *113* : 2048-2053.

[5] Audren F, Tod M, Massin P *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, *45* : 3435-3441.

[6] Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina* 2004, *24* : 900-904.

[7] Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ *et al.* Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003, *110* : 681-686.

[8] Inoue M, Takeda K, Morita K *et al.* Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 1046-1048.

[9] Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA *et al.* Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1557-1563.

[10] Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC *et al.* Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema : a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, *46* : 3845-3849.

[11] Kok H, Lau C, Maycock N *et al.* Outcome of intravitreal of triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1916-1917.

[12] Choudhry S, Ghosh S. Intravitreal and posterior subtenon triamcinolone acetonide in idiopathic bilateral uveitic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007, *35* : 713-718.

[13] Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU *et al.* Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003, *136* : 791-796.

[14] Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr *et al.* Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 489-492.

[15] Ideta S, Noda M, Kawamura R *et al.* Ptosis after sub-Tenon's capsule triamcinolone. *Ophthalmology* 2008, *115* : 410-410.

[16] Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 629-637.

[17] Saouli N, Brézin A.P. Hypertonie oculaire et uvéite. Étude de 374 cas d'uvéites. *J Fr Ophtalmol* 1999, *22* : 943-949.

[18] Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. *J Ocul Pharmacol* 1993, *9* : 35-45.

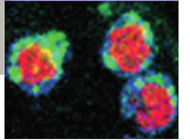
[19] Jea SY, Byon IS, Oum BS. Triamcinolone-induced intraocular pressure elevation : intravitreal injection for macular edema and posterior subtenon injection for uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2006, *20* : 99-103.

[20] Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I *et al.* Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005, *112* : 593-598.

[21] Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995, *120* : 55-64.

[22] Levin DS, Han DP, Dev S *et al.* Subtenon's depot corticosteroid injections in patients with a history of corticosteroid-induced intraocular pressure elevation. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 196-202.

[23] Bui Quoc E, Bodaghi B, Adam R *et al.* Hypertonie cortisonique après injection sous-ténonienne de triamcinolone acétonide au cours de l'uvéite. *J Fr Ophtalmol* 2002, *25* : 1048-1056.



Chapitre 54

Thérapeutiques oculaires ciblées

F. Behar-Cohen, Y. de Kozak

Quand l'inflammation est limitée à l'œil, l'administration locale de principes actifs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs est l'option de choix. Si l'œil est isolé du reste de l'organisme et, en particulier, de la circulation systémique par les barrières hémato-oculaires, il faut garder à l'esprit qu'en cas d'inflammation, ces barrières sont rompues, souvent pendant une durée prolongée qui dépasse largement la durée de l'inflammation cliniquement décelable. Ceci modifie les profils pharmacocinétiques des médicaments administrés dans l'œil en augmentant leur élimination, favorisant ainsi le risque d'une exposition systémique qui, en l'absence d'inflammation, est très limitée et souvent en dessous des seuils de détection.

Le terme d'« administration locale » renvoie essentiellement à la voie d'administration du principe actif : elle n'exclut pas une exposition systémique. Par exemple, une injection locale sous-conjonctivale de glucocorticoïdes ne limite pas l'exposition systémique, mais favorise toutefois la concentration locale de médicaments par le passage trans-scléral. D'autres effets systémiques, beaucoup plus subtils, peuvent résulter non pas du passage direct d'un médicament dans la circulation mais de cellules dont le phénotype aura été modifié localement dans l'œil par une thérapeutique locale et qui iront transporter leur message vers des relais périphériques, modifiant ainsi indirectement la réponse immune systémique.

Ainsi, plutôt que de parler de traitements locaux, nous préférons utiliser le terme de « thérapeutiques ciblées » qui renvoie d'avantage à l'action locale du principe actif.

Si les recherches précliniques sont abondantes dans le domaine du ciblage oculaire, peu d'entre elles ont abouti à des applications cliniques. En effet, concevoir un système de libération intraoculaire de principe actif suppose de connaître les concentrations intraoculaires efficaces et toxiques des principes actifs, de disposer de modèles animaux relevants dans des espèces animales ayant un œil d'une taille et de spécificités anatomiques comparable à celle de l'homme, de disposer de méthodes analytiques sensibles et spécifiques, de connaître les mécanismes d'élimination du principe actif pour rechercher une toxicité potentielle due à son accumulation intraoculaire. Il est aussi nécessaire de bien connaître les risques toxiques propres au support utilisé pour libérer le médicament, sa stabilité et/ou sa durée de vie, et de disposer de méthodes de stérilisation qui n'altèrent pas le système. Aujourd'hui, pour la plupart des principes actifs utilisés pour traiter les inflammations intraoculaires, les doses efficaces locales ne sont pas connues.

Nous présentons dans ce chapitre les principales recherches réalisées dans le domaine des thérapeutiques ciblées pour traiter les inflammations intraoculaires en insistant plus particulièrement sur celles qui ont abouti à des applications cliniques — les formulations pour instillation topique ne sont pas détaillées.

On peut distinguer quatre modes de thérapies :

– les méthodes physiques visant à éviter l'utilisation d'une aiguille pour administrer un principe actif dans le globe oculaire ;

– les implants intra- ou péri-oculaires, non biodégradables ou biodégradables, particulaires ou non particulaires, qui permettent après implantation ou injection une libération prolongée et contrôlée de principes actifs ;

– les thérapies géniques, virales ou non virales, qui permettent la production de protéines thérapeutiques dans le globe oculaire, de façon plus ou moins ciblée ;

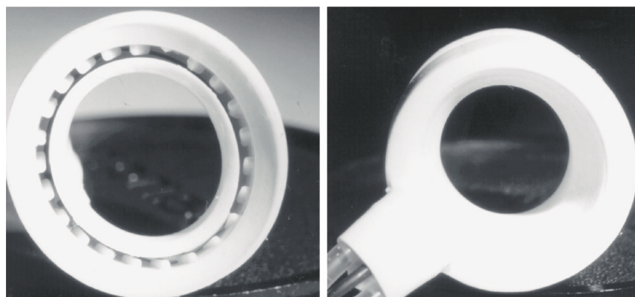
– les thérapies cellulaires, qui visent à modifier la réponse immune oculaire locale.

Méthodes physiques : l'iontophorèse

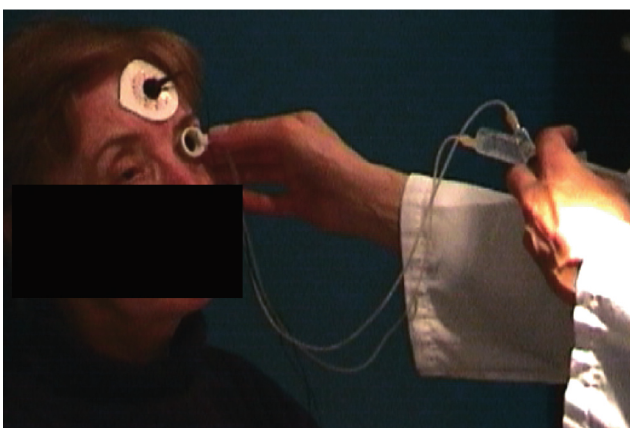
L'iontophorèse augmente la pénétration tissulaire d'une molécule, préférentiellement chargée, par l'application d'un courant électrique de faible intensité. L'exposition à un champ électrique favorise la mobilité des molécules chargées et agit sur la perméabilité tissulaire et cellulaire. L'idée de l'iontophorèse oculaire n'est pas nouvelle, elle fut introduite par Lachaud en 1965 [1], mais son utilisation chez l'homme est récente. Les premiers dispositifs précliniques utilisaient des courants non contrôlés, responsables de brûlures [2], ce qui a pendant longtemps discrédité cette technique pourtant efficace.

Avec une nouvelle forme de dispositif respectant les seuils toxiques, des taux élevés de corticostéroïdes (*Medrol* ou dexaméthasone phosphate disodique) [3] et d'aspirine [4, 5] ont été mesurés dans l'œil de lapin avec un passage systémique négligeable. Les taux intraoculaires de *Medrol* étaient supérieurs à ceux obtenus après une administration de succinate de méthylprednisolone sodique en bolus [3]. La sonde (à usage unique) est constituée d'un réservoir annulaire posé autour de la cornée, au fond duquel une électrode active permet le passage d'un courant électrique continu de faible intensité (fig. 54-1). Ce dispositif a été testé chez l'homme dans un essai de phase IIa pour administrer des glucocorticoïdes dans le traitement des rejets de greffe de cornée [6, 7] et des inflammations intraoculaires sévères (fig. 54-2). Des études contrôlées sont en cours aux États-Unis avec ce même dispositif de traitement (Eyegate Pharma, États-Unis).

D'autres dispositifs utilisant des systèmes de gels pour conduire le courant à la surface de l'œil sont également développés [8].







a
b

Fig. 54-1 ***Réalisation pratique d'un traitement par iontophorèse trans-sclérale.*** ***a.*** *Dispositif d'iontophorèse en anneau couvrant les premiers millimètres de sclère et le limbe cornéoscléral.* ***b.*** *Positionnement du dispositif sur l'œil, de l'électrode de retour sur le front et infusion du principe actif à l'aide d'une seringue et d'une tubulure dans le dispositif contenant l'électrode active.*

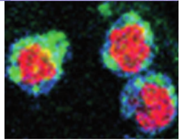
Hormis les glucocorticoïdes, l'iontophorèse transcornéosclérale a été également utilisée pour administrer des analogues de l'arginine, qui bloquent la production du monoxyde d'azote (*nitric oxide*, NO) par l'enzyme NO-synthétase inductible (i NOS), fortement impliquée dans les processus inflammatoires intraoculaires et les lésions tissulaires qui en résultent [9]. Afin d'agir encore plus spécifiquement sur la NO-synthétase inductible, il a été possible de réguler de façon négative sa synthèse en administrant par iontophorèse des oligonucléotides antisens spécifiques dans des modèles d'uvéite expérimentale [10].

Polymères implantables ou injectables

IMPLANTS NON BIODÉGRADABLES

Le premier dispositif pour l'implantation intravitréenne a été approuvé par la FDA en 1996 : le *Vitrasert* dans le traitement de la rétinite à CMV. Il s'agissait d'un implant non biodégradable en alcool polyvinylique et éthylène-acétate de vinyle (PVA-EVA) formé d'un réservoir et d'une membrane semi-perméable contrôlant la libération du ganciclovir dans la cavité vitréenne pendant plus d'un an [11]. Des complications à type de décollement de rétine, d'hémorragies, de membranes épirétiniennes et de migration de l'implant ont été rapportées [12]. Le même type d'implants en PVA-EVA a été utilisé pour libérer de la dexaméthasone et de la ciclosporine A dans la cavité vitréenne pendant plus de six mois [13, 14]. Plus récemment, le même type d'implants, mais miniaturisés, a été développé pour la libération de fluocinolone acétonide, un glucocorticoïde moins hydrosoluble que la dexaméthasone phosphate disodique, ce qui permet d'obtenir une libération beaucoup plus prolongée au travers d'une membrane semi-perméable de silicone sur plusieurs années en fonction de la charge initiale en corticoïde. Ainsi, un implant contenant 2 mg de fluocinolone acétonide pourrait libérer le principe actif pendant 2,7 ans alors qu'un implant en contenant 15 mg aurait une libération théorique de 18,6 ans [15].

Le *Retisert* (Bausch & Lomb ; fig. 54-3) est le seul implant actuellement autorisé pour le traitement des uvéites chroniques. L'implant mesure 3 mm × 2 mm × 5 mm et il contient 590 µg de fluocinolone acétonide ($C_{24}H_{30}F_2O_6$). Les études pharmacocinétiques réalisées chez le lapin ont montré que les taux de fluocinolone acétonide restent stables jusqu'à un an après l'implantation, avec des taux de 11 ng/g à 18 ng/g dans le vitré, de 42 ng/g à 87 ng/g dans la rétine et des taux plus bas de l'ordre de 0,2 ng/g à 1,1 ng/g dans l'humeur aqueuse. Les taux sériques étaient en dessous des seuils de détection tout au long du suivi [16]. Chez l'homme, les analyses pharmacocinétiques ont confirmé que les taux sériques restent en dessous des seuils de détection (0,2 ng/ml), mais les taux intravitréens étaient extrêmement variables, de la limite de détection à plus de 500 ng/ml. Deux essais multicentriques contrôlés en double insu ont montré que le *Retisert* permet de réduire la fréquence des récidives chez des patients atteints d'uvéites chroniques sévères de 51 % à 6 % sur un suivi de trente-quatre semaines et de limiter l'utilisation d'une corticothérapie systémique et d'autres traitements immunosuppresseurs de 53 % à 12 %. L'acuité visuelle était stabilisée ou augmentée dans 87 % des cas après l'implantation [17-18]. Cet implant est cependant responsable d'un taux de complications important (cataracte, hypertonie oculaire dans 51 % des cas et 6 % nécessitant une chirurgie filtrante, œdème papillaire) et son coût reste un facteur limitant son



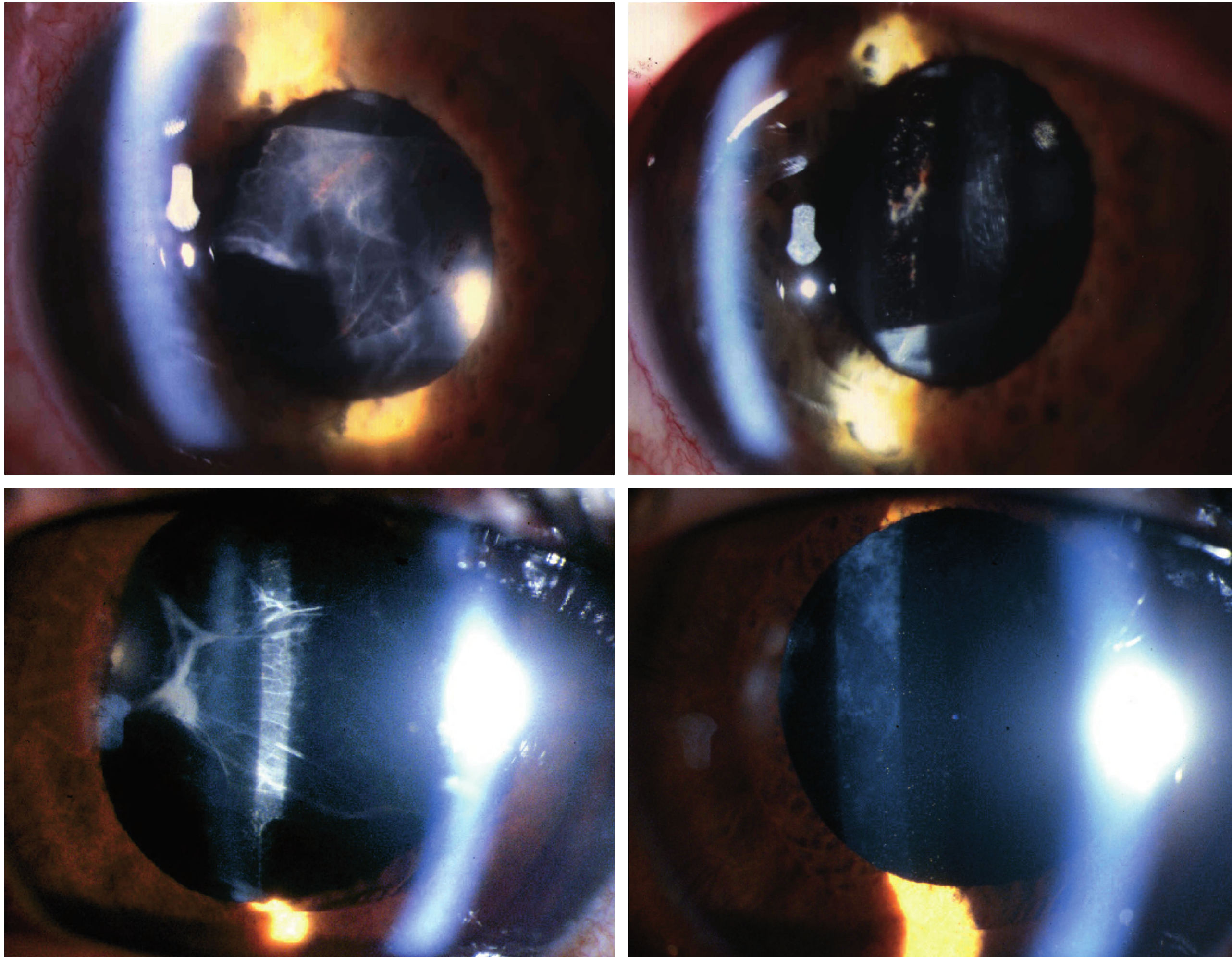


Fig. 54-2 ***Exemples de patients traités par iontophorèse de méthylprednisolone sodium succinate*** **(Solumédrol)*.***
a. *et* **b.** *Avant traitement, réaction inflammatoire postopératoire et membrane cyclitique (a), résolue après une iontophorèse (b).* **c.** *et* **d.** *Membrane cyclitique dense résistante aux traitements cortisonés locaux (c), résolue après trois iontophorèses (d).*

a | b
c | d

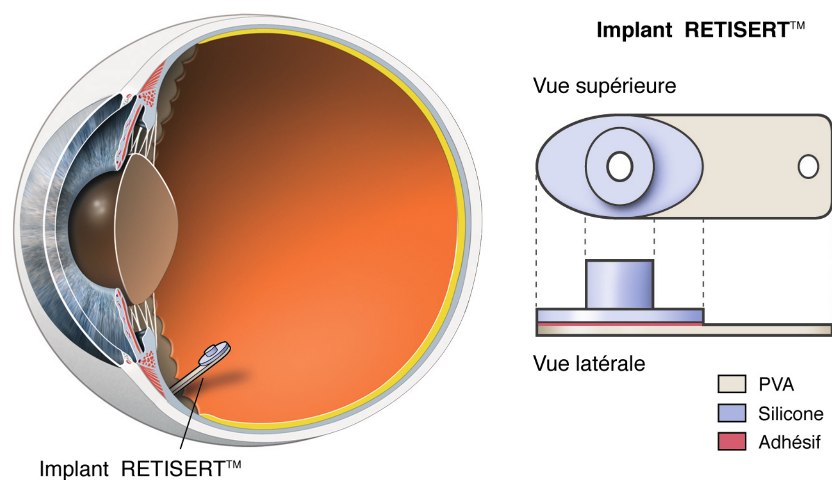


Fig. 54-3 ***Descriptif et positionnement intraoculaire de l'implant*** **Retisert.**

utilisation (environ 18 000 €). Les derniers résultats disponibles, avec désormais un suivi à trois ans après implantation, montraient un taux de complications encore en augmentation, avec des interventions de cataractes effectuées pour 93 % des yeux phakes implantés et une chirurgie du glaucome pour 40 % des yeux implantés [19]. D'autres complications à type de migration de l'implant, de déchirure rétinienne et de retard à la cicatrisation sclérale et d'infections (rétinite à CMV ou herpès) ont été rappor-

tées. Localement, l'implant est responsable de douleurs oculaires fréquentes. Enfin, ces implants non biodégradables imposent une chirurgie pour l'implantation intravitréenne et une intervention pour le retrait de l'implant vide. Certains praticiens proposent de réaliser des implantations successives sans retrait des implants vides avec le risque de voir migrer l'un des implants dont la suture aurait lâché.

La toxicité locale potentielle d'une corticothérapie intraoculaire très prolongée étant incomplètement évaluée, on s'accorde aujourd'hui à réserver le *Retisert* à des patients pour lesquels les autres alternatives thérapeutiques sont impossibles ou ont échoué [20, 21].

IMPLANTS SOLIDES BIODÉGRADABLES

Les polymères les plus étudiés et les plus utilisés ont été les acides polylactiques (PLA), polyglycoliques (PGA) et polylactiques coglycoliques (PLGA). Ces polymères permettent des libérations allant de quelques semaines à plusieurs mois, en fonction de la taille des chaînes polymériques et des proportions des différents polymères. La libération suit classiquement une courbe triphasique avec un pic initial de libération puis un plateau et, enfin, un dernier pic en fin de dégradation du polymère. Le principe actif est libéré des mailles polymériques par diffusion au fur et à mesure que l'eau pénètre dans le polymère et conduit à son hydrolyse. Ces polymères se dégradent en acide lactique, entraînant un abaissement du pH local et un risque d'inflammation et de toxicité *in situ* si la dégradation est rapide et le milieu confiné. La libération de principe actif est imparfaitement contrôlée avec ce type de polymères. De nombreuses études précliniques ont été réalisées sur des modèles animaux avec des implants intravitréens, intrascléraux ou avec des clous biodégradables en PLGA [22]. Des antibiotiques, antiviraux et des inhibiteurs de la prolifération et immunosuppresseurs ont ainsi été libérés sur des durées prolongées [23-25]. Des corticostéroïdes peuvent également être libérés par des systèmes biodégradables en PLA-PLGA [26].

Des implants solides en PLGA-PLA contenant de la dexaméthasone ont en effet été implantés dans la chambre antérieure dans des modèles d'uvéites expérimentales [26], puis évalués en chambre antérieure chez des patients pour réduire l'inflammation intraoculaire postopératoire de la chirurgie de la cataracte. L'implant *Surodex* est un cylindre de 0,5 mm de diamètre et 1 mm de long, contenant 60 µg de dexaméthasone microdispersée (Allergan) [27, 28]. Cependant, le bénéfice de ces implants intracamérulaires n'était pas significatif par rapport au traitement usuel prescrit en postopératoire et le matériau vide semblait persister en chambre antérieure pendant une durée supérieure à la libération du principe actif (22 ± 2,5 mois), sans entraîner de perte endothéliale significative. En pratique, cet implant n'est indiqué que chez des patients à risque inflammatoire et dont la compliance thérapeutique est compromise.

Des versions miniaturisées de cet implant ont été évaluées pour le traitement des uvéites postérieures chroniques et des œdèmes maculaires d'origine inflammatoire ou diabétique (*Posurdex*, Allergan) [29]. Les premiers implants devaient être introduits dans la cavité vitréenne chirurgicalement, mais les formats réduits de ces implants permettent à présent leur injection à l'aide d'un injecteur dédié (fig. 54-4). Les implants contiennent 350 µg ou 750 µg de dexaméthasone. Dans un essai de phase II, trois cent quinze patients souffrant d'œdème maculaire chronique évoluant depuis plus de trois mois, d'origine diabétique, post-occlusion veineuse, post-chirurgicale ou inflammatoire, ont été inclus de façon randomisée en trois groupes : aucun traitement, implant de 350 µg ou implant de 700 µg. L'efficacité du traitement était évaluée sur le gain d'acuité visuelle (supérieure à trois lettres en échelle ETDRS), l'épaisseur centrale maculaire et sur la diffusion angiographique de la fluorescéine. À trois mois, le nombre de patients ayant gagné dix lettres était statistiquement supérieur dans le groupe traité avec un implant contenant 700 µg (35 %) par rapport au groupe traité avec un implant de 350 µg (24 %) et au groupe non traité (13 %). Le nombre de patients ayant gagné quinze lettres était également supérieur dans le groupe traité avec 700 µg mais restait cependant faible (18 %). L'épaisseur centrale maculaire suivait la même tendance que l'acuité visuelle. Cependant, 11 % des patients traités avaient une augmentation de la pression intraoculaire d'au moins 10 mm Hg. La tolérance de l'implant semblait bonne [29]. Les essais de phase III pourraient être interrompus du fait de la publication récente d'un effet supérieur du laser maculaire en grille sur la fonction visuelle au long cours dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques.

L'intérêt des implants de dexaméthasone par rapport aux injections intravitréennes de triamcinolone acétonide réside dans une limitation des risques toxiques (liés aux concentrations focales très élevées dans les zones de contact des cristaux avec la rétine) et dans une libération de corticoïdes plus prolongée et mieux contrôlée. Les effets toxiques potentiels liés aux doses élevées et prolongées de glucocorticoïdes dans le globe oculaire, en particulier sur les cellules rétiniennes, ne sont pas diminués par ce mode d'administration, ce qui pourrait expliquer les résultats visuels décevants au long cours [30].

Pour le traitement des inflammations oculaires secondaires à l'ablation du cristallin chez les patients uvéitiques ou à haut risque inflammatoire, des implants intraoculaires contenant des pastilles de PLGA, soit sous formes de « perles » enfilées dans les haptiques, soit fixés sur la périphérie de l'optique sont développés. Ils permettent essentiellement d'obtenir des taux élevés de glucocorticoïdes dans le segment antérieur mais ne sont pas efficaces pour cibler le segment postérieur du fait du drainage antérieur rapide de l'humeur aqueuse [31, 32].

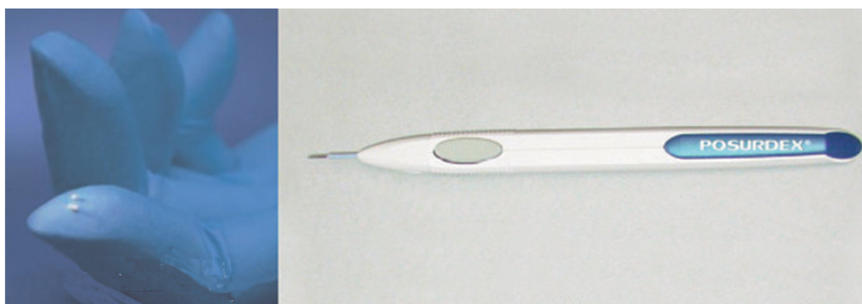
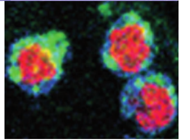


Fig. 54-4 *Implant biodégradable* Posurdex *et dispositif d'injection intravitréen.*



D'autres polymères sont utilisés dans la fabrication d'implants intravitréens pour la libération prolongée de glucocorticoïdes et/ou d'agents immunomodulateurs. La recherche de nouveaux matériaux est motivée par la nécessité d'augmenter la durée de la libération de principes actifs, de permettre la vectorisation de molécules aux propriétés physicochimiques différentes (molécules hydrophiles, peptidiques…) et d'améliorer les profils pharmacocinétique de libération. Théoriquement, le matériau idéal devrait pouvoir libérer le principe actif pendant des durées variables et contrôlables avec une cinétique d'ordre zéro, sans pic de libération imprévisible, ne pas perdurer vide après que la totalité de la drogue qu'il contient a été libérée. Il devrait être non toxique, de même que ses produits de dégradation, ne pas entraver la vision et être parfaitement toléré. Parmi les nombreux polymères, les polyanhydrides et les polycaprolactones ont retenu l'attention pour les applications ophtalmologiques. Ces polymères purs ont une durée de vie de plusieurs années, permettant des libérations sur deux à quatre ans — un comprimé de poly-ε-caprolactone a permis de libérer de la dexaméthasone dans la cavité vitréenne du lapin pendant plus d'un an, avec une excellente tolérance (fig. 54-5). Aucun d'entre eux n'a jusqu'à présent été utilisé chez l'homme [33, 34].

IMPLANTS SEMI-SOLIDES INJECTABLES

Il s'agit en fait de préparations injectables, avec un système de pompe ou une aiguille et une seringue classiques en fonction du niveau de viscosité des polymères. Une fois injectés, les polymères forment une bulle cohérente mobile dans la cavité vitréenne. Certains polymères peuvent être thermosensibles, c'est-à-dire qu'ils sont à l'état semi-liquide à température ambiante et se solidifient à 37 °C. Les polymères visqueux les plus étudiés en ophtalmologie ont été les polyorthoesters (POE), développés dans les années soixante-dix. Les polyorthoesters sont des polymères hydrophobes qui se dégradent par érosion de surface avec une cinétique d'ordre zéro. Leur dégradation est pH-sensible et peut être lente, permettant une libération de principe actif sur plusieurs mois, voire années. L'incorporation du principe actif dans la préparation se fait par mélange simple et, du fait du haut degré d'hydrophobicité de ces polymères visqueux, les meilleurs candidats à l'encapsulation sont les composés les plus hydrophobes [35].

Les polyorthoesters ont été utilisés en injection dans la chambre antérieure, dans le vitré et dans l'espace suprachoroïdien avec une excellente tolérance. Ils ont été employés comme système de libération prolongée de corticostéroïdes ou d'agents antimitotiques dans la prévention d'échec de la chirurgie filtrante et dans des modèles de prolifération vitréorétiniennes [36, 37].

Des substances biologiques biodégradables peuvent également servir de support à la libération de principe actif, comme les hyaluronates et les chitosans. Les durées de libération sont courtes avec ce type de composés ; elles permettent toutefois d'augmenter la biodisponibilité du principe actif ainsi que sa tolérance locale.

SYSTÈMES PARTICULAIRES

Les systèmes particulaires présentent un intérêt en ophtalmologie à plusieurs égards :

– ils peuvent être injectés à travers une aiguille de petit calibre utilisée habituellement pour les injections intravitréennes ;

– ils entraînent peu de gêne visuelle, car ils sédimentent rapidement, comme les suspensions injectables ;

– ils permettent une bonne répartition du principe actif dans la cavité vitréenne ;

– ils peuvent être utilisés comme systèmes de réservoir intravitréen ou comme vecteur de pénétration intracellulaire en fonction de leur taille ;

– en cas d'inflammation intraoculaire, ils sont particulièrement utiles pour cibler les cellules infiltrantes possédant une activité phagocytaire.

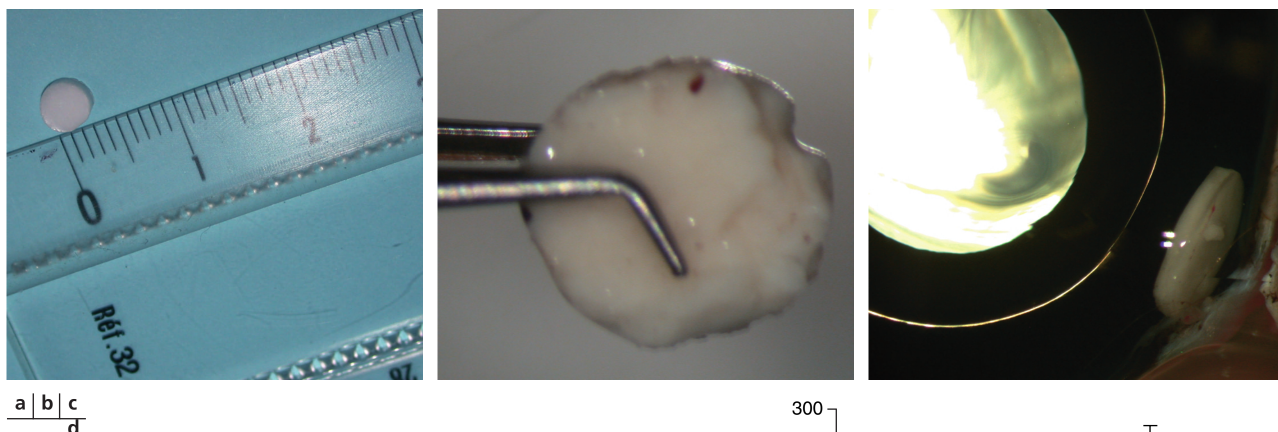


Fig. 54-5 ***Implant biodégradable en poly-ε-caprolactone pour la libération de dexaméthasone dans la cavité vitréenne. Expériences précliniques chez le lapin.*** **a.** *Implant avant implantation, pesant 20 mg et contenant 5 mg de dexaméthasone.* **b.** *Implant cinquante-cinq semaines après implantation. L'implant présente des zones d'érosion périphériques. Il contient encore 78 % de la dexaméthasone initiale.* **c.** *Positionnement de l'implant dans le globe à cinquante-cinq semaines au moment de l'explantation.* **d.** *Courbe de libération de la dexaméthasone dans le vitré de lapin montrant des taux thérapeutiques de principe actif pendant toute la durée d'observation et laissant supposer une libération sur deux ans.*

LIPOSOMES ET NANOÉMULSIONS

Les liposomes et les nanoémulsions sont des systèmes particulaires de 30 µm à quelques micromètres, formés de lipides biocompatibles et biodégradables. Les liposomes, contrairement aux émulsions, forment des vésicules pouvant encapsuler des principes actifs amphiphiles et hydrophobes mais aussi hydrophiles. Les liposomes sont déformables et peuvent être injectés même si leur taille est supérieure à celle du diamètre de l'aiguille. Les liposomes diminuent la toxicité des principes actifs, les protègent de la dégradation et augmentent leur temps de diffusion dans le vitré. Cependant, en cas d'inflammation, leur clairance est accrue et ils sont phagocytés par les cellules inflammatoires — phénomène qui peut être utilisé pour cibler spécifiquement ces cellules [38]. Les liposomes ont particulièrement été étudiés pour l'administration intraoculaire de fragments d'acides nucléiques, qu'ils protègent de la dégradation par les nucléases vitréennes [39]. Vingt-quatre heures après injection intravitréenne dans un œil non inflammatoire, les liposomes se distribuent dans le corps ciliaire et dans le vitré le long de la limitante interne (fig. 54-6). Après quatorze jours, les liposomes sont retrouvés dans les couches rétiniennes, ce qui démontre un transport transrétinien. En cas d'inflammation, les liposomes sont internalisés dans les cellules infiltrantes mais libèrent le principe actif qu'ils contiennent dans la rétine (fig. 54-7 et 54-8).

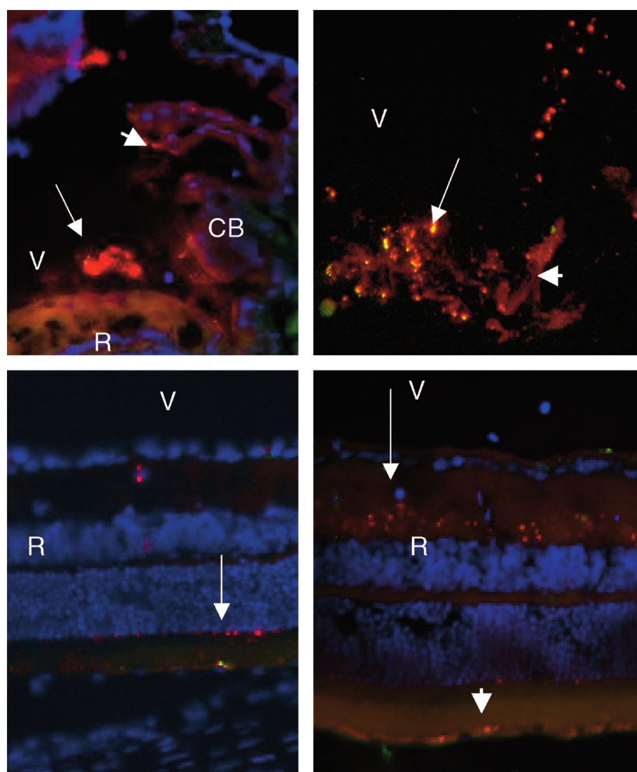
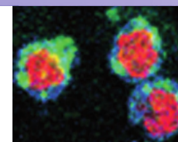


Fig. 54-6 ***Distribution oculaire de liposomes conjugués à la rhodamine (Lip-Rh) chez des rats Lewis normaux.***
a. *et* **b.** *Vingt-quatre heures après l'injection intravitréenne.*
c. *et* **d.** *Quatorze jours après l'injection intravitréenne.*
a. *Présence de liposomes (rouge) dans le vitré le long de la limitante interne de la rétine (flèche) et le long des procès ciliaires (pointe de flèche).* **b.** *Dans le vitré, liposomes (flèche) et présence de rhodamine libre (pointe de flèche).* **c.** *Présence de liposomes au niveau des segments internes des photorécepteurs (flèche).* **d.** *Présence de liposomes niveau de la couche plexiforme interne (flèche) et dans l'épithélium pigmentaire (pointe de flèche).*
V, vitré ; R, rétine ; CB, corps ciliaire.

Plus récemment, des liposomes chargés de VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*) ont été utilisés dans des modèles expérimentaux d'uvéite. Le VIP, comme d'autres substances immunomodulatrices (TGFβ, α-MSH...), est produit de façon endogène dans l'humeur aqueuse et participe à l'homéostasie ionique et immunologique et au privilège immunologique. Il s'agit d'un neuropeptide de vingt-huit acides aminés présentant des propriétés intéressantes pour le traitement des inflammations intraoculaires. *In vitro*, il réduit la production de chimiokines, de cytokines pro-inflammatoires et de monoxyde d'azote (NO), et augmente la production d'IL-10 par des macrophages stimulés par des lipopolysaccharides bactériens (LPS). *In vivo*, le VIP s'est avéré efficace dans des modèles expérimentaux d'auto-immunité comme l'arthrite, l'encéphalomyélite et la maladie de Crohn. Pourtant, l'administration du VIP sous la forme d'une solution simple par voie intrapéritonéale dans un but thérapeutique a montré des effets contradictoires sur deux modèles d'uvéite : l'uvéite induite par endotoxine (UIE) et l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE). Ces résultats peuvent être expliqués par une dégradation importante du VIP dans les fluides biologiques, ne permettant pas d'atteindre une concentration thérapeutique intraoculaire suffisante après son administration systémique [40-42]. En revanche, les liposomes chargés en VIP injectés par voie intravitréenne simultanément au LPS injecté par voie sous-cutanée exercent une action immunosuppressive locale au cours de l'uvéite induite par endotoxine, se traduisant par une diminution du nombre de cellules inflammatoires infiltrées dans les tissus et milieux oculaires et par une réduction de l'expression de certaines cytokines et chimiokines pro-inflammatoires [43]. Les liposomes chargés en VIP inhibent également l'expression clinique et la destruction rétinienne au cours de l'uvéite auto-immune expérimentale, uniquement si l'injection intravitréenne est réalisée au cours de la phase afférente de la maladie. Ils exercent un effet immunosuppresseur local, en modifiant le phénotype des macrophages infiltrés et la concentration intraoculaire de certaines cytokines et chimiokines, mais aussi un effet systémique : la réponse d'hypersensibilité retardée est diminuée, ainsi que l'activation des lymphocytes des ganglions drainant le site d'immunisation. En effet, il a été montré que les liposomes injectés par la voie intravitréenne, qu'ils soient chargés ou non en VIP, se distribuent dans le vitré, le corps ciliaire, la conjonctive, la rétine et la sclère ; dans le segment postérieur, ils sont internalisés spécifiquement par les cellules gliales de Müller de la rétine et par les macrophages résidents de l'œil. Une petite fraction des liposomes rejoint la rate à partir du vitré en passant par la voie d'élimination conventionnelle de l'humeur aqueuse via le trabéculum conduisant à la circulation veineuse. La majorité des liposomes sont éliminés via la conjonctive et l'épisclère vers les ganglions lymphatiques régionaux, où ils sont internalisés par les macrophages résidents subcapsulaires adjacents aux lymphocytes T (fig. 54-9). Après l'injection de liposomes chargés en VIP, le VIP est détecté à la fois dans les macrophages et les lymphocytes T, suggérant que l'injection intravitréenne de liposomes chargés en VIP pourrait augmenter le privilège immunologique oculaire en modulant l'environnement immunologique locorégional [43-45].

Nous avons ainsi montré que, chez le rat, les liposomes injectés dans le vitré se dispersent rapidement depuis l'œil vers le système immun périphérique par les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Dans l'œil de rat et l'œil humain, des lymphatiques n'ont pas été détectés dans la choroïde, les muscles ciliaires, la sclère et le corps ciliaire ; ces tissus contiennent cependant des macrophages et des cellules dendritiques qui expriment LYVE-1 (*Lymphatic Vessel Endothelial hyaluronan receptor 1*, marqueur de l'endothélium lymphatique dans le reste du corps) [46] et qui pourraient représenter des précurseurs à la formation de lymphatiques dans le segment



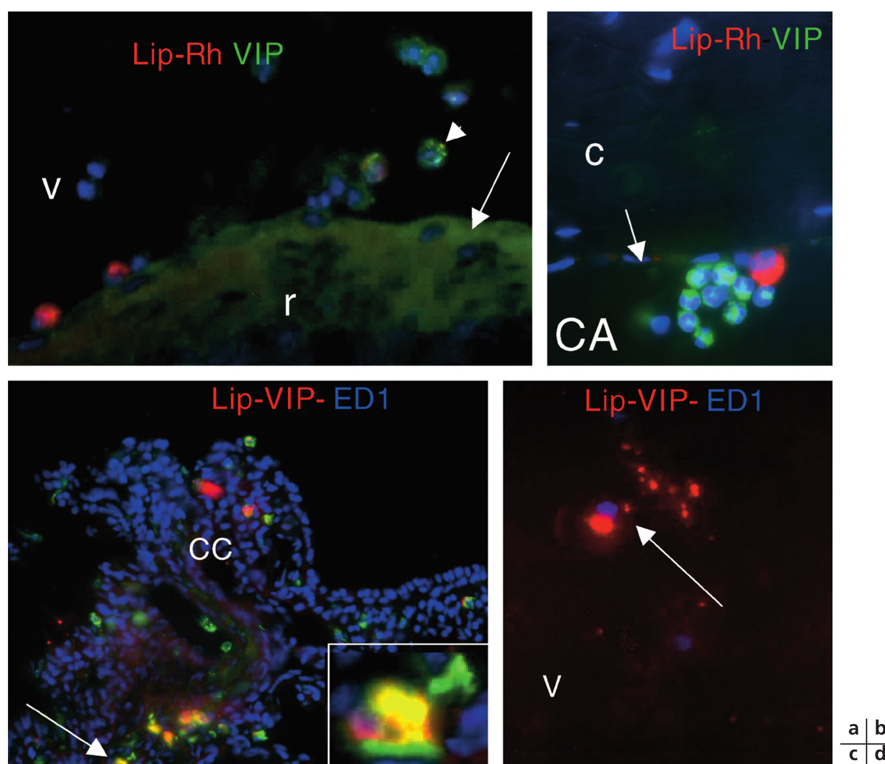


Fig. 54-7 ***Au cours de l'uvéite induite par endotoxine (UIE), distribution oculaire de liposomes conjugués à la rhodamine et contenant du VIP (Lip-Rh-VIP) injectés par voie intravitréenne chez des rats Lewis.*** **a.** *et* **b.** *Vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de LPS.* **c.** *et* **d.** *Sept jours après l'injection sous-cutanée de LPS. Microscopie confocale.*
a. *À vingt-quatre heures, diffusion de VIP libre (flèche) dans la rétine avec présence de VIP (vert) dans les cellules inflammatoires dans le vitré (pointe de flèche).* **b.** *Des liposomes sont présents dans un macrophage (rouge) et le VIP est internalisé dans de nombreux polynucléaires (vert) dans la chambre antérieure le long de l'endothélium de la cornée (flèche).* **c.** *À sept jours, à la base des procès ciliaires, présence de macrophages (flèche et insert) ayant phagocyté des liposomes contenant du VIP (colocalisation : jaune).* **d.** *Présence dans le vitré de liposomes.*
V, vitré ; r, rétine ; CA, chambre antérieure ; CC, corps ciliaire.

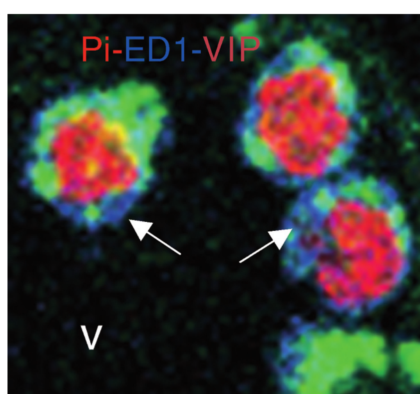


Fig. 54-8 ***Au cours de l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE), internalisation de liposomes conjugués à la rhodamine et contenant du VIP (Lip-Rh-VIP) par des macrophages intraoculaires chez des rats Lewis vingt jours après l'injection intravitréenne simultanée avec l'immunisation avec l'Ag-S.*** *Le VIP est observé dans les macrophages du vitré (flèches). Microscopie confocale. V, vitré.*

postérieur dans des conditions pathologiques, permettant le transport de cellules immunes et de fluides du segment postérieur de l'œil vers le système lymphoïde. Il est à noter que la conjonctive chez les rongeurs s'étend beaucoup plus largement sur le segment postérieur en comparaison avec la situation chez l'homme, ce qui pourrait donc permettre le passage de molécules depuis la sclère et l'espace suprachoroïdien dans les lymphatiques de la conjonctive et, ensuite, aux ganglions cervicaux [47]. En conséquence, la biodistribution des molécules injectées dans l'œil de rongeur et leur passage dans le système immun périphérique pourrait être différente de celle observée chez l'homme.

Ces travaux démontrent que la voie d'administration et le type de vectorisation modifient totalement l'effet biologique d'un principe actif. De plus, au cours des inflammations oculaires, les systèmes particulaires sont particulièrement adaptés pour libérer dans les cellules inflammatoires des substances immunomodulatrices capables de modifier leur phénotype et leur activité.

NANOPARTICULES ET MICROSPHÈRES POLYMÉRIQUES

Les nanoparticules de petite taille (inférieure à 300 nm) injectées dans le vitré sont internalisées par endocytose par les cellules épithéliales de l'iris et du corps ciliaire et par les cellules gliales de Müller et les cellules épithéliales pigmentées de la rétine [48, 49] (fig. 54-10 et 54-11). En cas d'inflammation, l'internalisation des nanoparticules est augmentée dans les cellules résidentes et se fait massivement par les cellules infiltrantes, en particulier les macrophages [50] (fig. 54-12). Des nanoparticules de cyanoacrylate recouvertes de polyéthylène glycol (PEG) — pour diminuer leur opsonisation — ont été utilisées pour vectoriser du tamoxifène dans le modèle d'uvéite auto-immune expérimentale (UAE) chez le rat. Alors que le tamoxifène libre est sans effet sur l'uvéite,

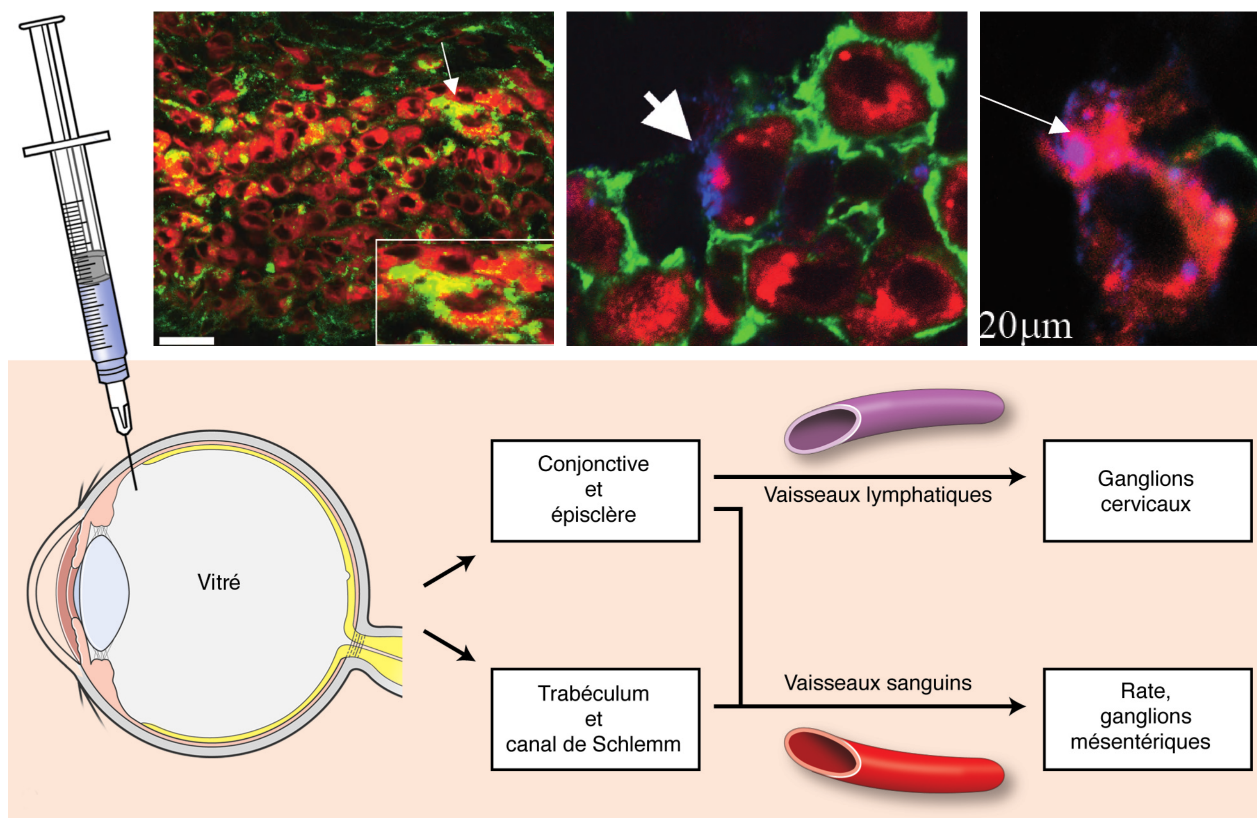


Fig. 54-9 ***Biodistribution dans l'épisclère, les ganglions cervicaux et la rate de liposomes conjugués à la rhodamine et contenant du VIP (Lip-Rh-VIP), vingt-quatre heures après l'injection intravitréenne d'un rat normal observé au microscope confocal.***
__a.__ Au niveau de l'épisclère, internalisation dans les macrophages (flèche, insert) de liposomes (rouge) contenant du VIP (vert) (colocalisation : jaune). __b.__ Internalisation de liposomes (rouge) dans les macrophages ED3⁺ (vert) du sinus sous-capsulaire présents dans les ganglions cervicaux, avec présence de VIP libre (bleu). __c.__ Internalisation de liposomes (rouge) dans les macrophages de la rate (flèche, rouge), avec présence de VIP libre (bleu) au voisinage d'un lymphocyte CD8 (vert). Microscope confocal (barre : 20 µm). __d.__ Représentation schématique des voies d'élimination des liposomes injectés dans le vitré d'un rat normal.

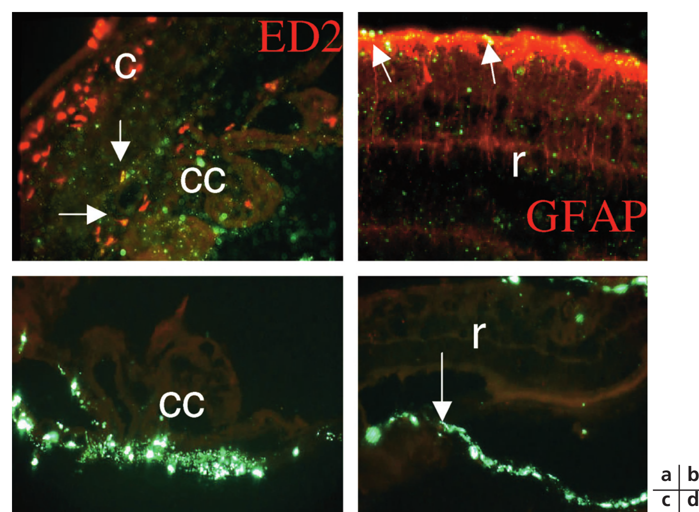


Fig. 54-10 ***Distribution de nanoparticules polymériques après injection intravitréenne dans un œil normal de rat.***
Localisation de nanoparticules Fluoresbrite de 150 nm (NP-PEG-F ; en vert) après injection intravitréenne de rats Lewis normaux (10 µl pa œil). __a.__ et __b.__ À vingt-quatre heures. __c.__ et __d.__ À neuf jours. __a.__ Vingt-quatre heures après l'injection des NP-PEG-F, on observe leur colocalisatior (jaune, flèches) avec de nombreux macrophages résidents ED2⁺ dans le corps ciliaire. __b.__ Des NP-PEG-F colocalisent également avec de: astrocytes et/ou des cellules gliales de Müller GFAP⁺ dans la rétine (jaune, flèche). __c.__ Neuf jours après l'injection des NP-PEG-F, de nom breuses nanoparticules libres (vertes) ont atteint la base des procès ciliaires. __d.__ Nanoparticules libres (vertes) au niveau de l'épithéliun pigmentaire de la rétine. NP-PEG-F, nanoparticules de polyhexadécylcyanoacrylate recouvertes de polyéthylène glycol et conjuguées au Fluoresbrite.

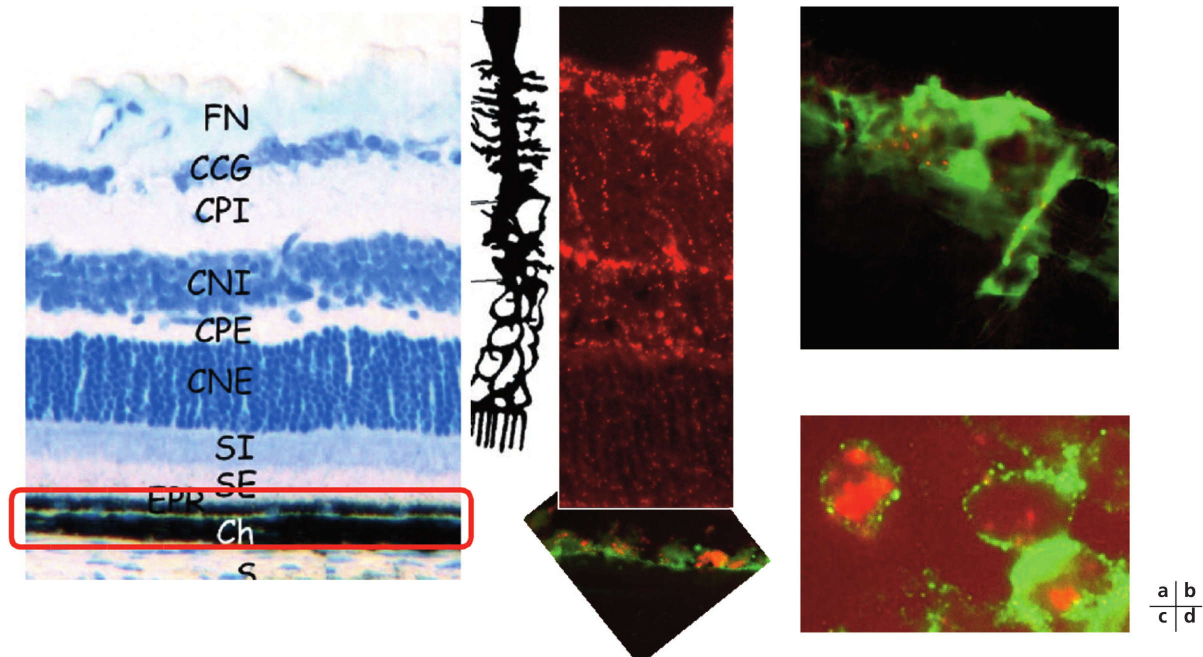


Fig. 54-11 ***Transport transrétinien de particules de PLGA de 200 à 300 nm colorées au rouge de Nil (Nile red).*** **a.** *et* **b.** *Les particules sont visibles dans les cellules gliales de Müller à vingt-quatre heures (a) comme précisé par un comarquage des cellules gliales en vert (GFAP⁺) (b).* **c.** *et* **d.** *Les particules sont visibles dans les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (c), comme identifié en microscopie confocale après montage à plat et marquage en vert (cytokératine 19) de ces cellules (d).*

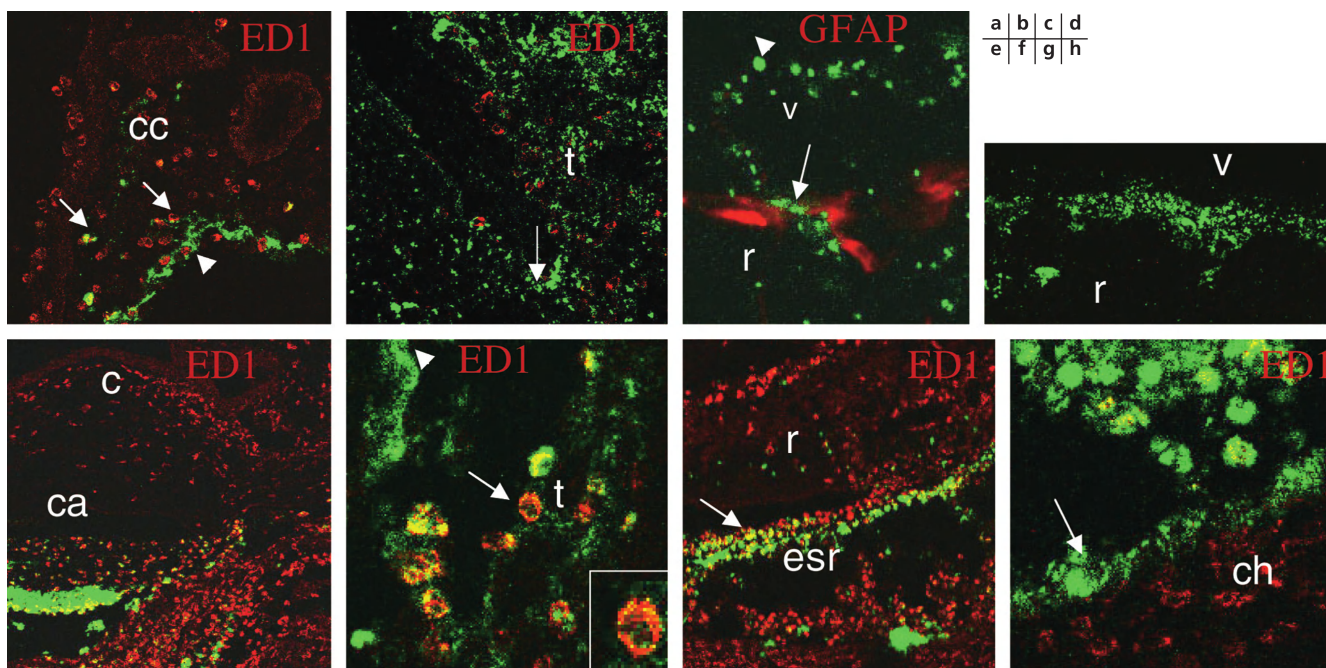


Fig. 54-12 ***Distribution oculaire de nanoparticules Fluoresbrite (NP-PEG-F, en vert) après injection intravitréenne (10 µl par œil) de rats Lewis le jour du début clinique de l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE).*** **a.** *à* **d.** *Huit heures après l'injection.* **e.** *à* **h.** *Vingt-quatre heures après l'injection.*

a. *Les NP-PEG-F sont visibles dans l'épithélium du corps ciliaire (vert, pointe de flèche) et colocalisées dans les macrophages ED1⁺ (jaune, flèches).* **b.** *Les NP-PEG-F sont visibles dans les cellules du trabéculum.* **c.** *et* **d.** *Les particules sont visibles dans le vitré (pointe de flèche, vert) et infiltrent la rétine (flèche, vert) en passant entre les astrocytes et les pieds des cellules de Müller GFAP⁺ (rouge).*

e. *Les NP-PEG-F s'accumulent dans la chambre antérieure.* **f.** *Les NP-PEG-F s'accumulent dans les cellules du trabéculum (pointe de flèche) et sont phagocytées par les macrophages ED1⁺ (rouge) (colocalisation : jaune, flèche et insert).* **g.** *et* **h.** *Elles sont phagocytées par les macrophages présents dans l'espace sous-rétinien (jaune) (g) et l'épithélium pigmentaire de la rétine (flèche) (h).*

c, cornée ; cc, corps ciliaire ; r, rétine ; t, trabéculum ; esr, espace sous-rétinien.

encapsulé dans les nanoparticules, il réduit la sévérité clinique et histologique de la maladie, diminue la concentration intraoculaire de cytokines inflammatoires et de chimiokines et exerce aussi un effet sur la réponse immune systémique (diminution de la prolifération des lymphocytes de ganglions drainant le site d'injection en présence de l'antigène). Ceci est lié au passage des nanoparticules dans le segment antérieur, le trabéculum, la conjonctive, entraînant le passage de vecteurs chargés ou de molécules immunosuppressives libres dans la circulation [50].

Plus récemment, des nanoparticules de PLA encapsulant du phosphate de bétaméthasone ont également été évaluées pour le traitement de l'uvéite auto-immune expérimentale, mais en injection intraveineuse. Dès la troisième heure après l'injection et pendant plus de huit jours, les nanoparticules marquées sont retrouvées accumulées dans la choroïde et la rétine. Dans ce cas, les nanoparticules ont eu un effet bénéfique sur la maladie oculaire sans modifier la réponse immune systémique spécifique [51]. Injectées en intravitréen, des nanoparticules de 380 nm à 580 nm, formées de poly(éthylacrylate, méthyl-méthacrylate et chlorotriméthyl-ammonioéthyl-méthacrylate), un copolymère non biodégradable, et contenant de l'acétate de méthyprednisolone ou du piroxicam semblent avoir eu un effet supérieur à celui de la suspension d'acétate de méthylprednisolone ou de piroxicam dans l'uvéite induite par endotoxine (UIE) chez le lapin [52, 53].

Comme le démontrent ces expériences, les nanoparticules peuvent protéger des molécules de la dégradation, favoriser leur ciblage et augmenter la durée d'action du principe actif, mais cette augmentation ne dépasse pas quelques jours, voire quelques semaines.

Aussi des systèmes plus complexes ont-ils été conçus : des microsphères de PLGA encapsulant des nanoparticules formées de polyéthylènimine (PEI) et contenant des oligonucléotides antisens visant à la régulation spécifique du TGFβ dans l'œil. Il a été montré que ces systèmes permettent une régulation négative de l'expression du $TGF\beta_2$ dans l'œil [54, 55].

Des microsphères de PLGA de 50 µm ont également été utilisées pour servir de réservoir pour la libération prolongée de ciclosporine A. Après une injection unique dans l'œil de lapin, des taux thérapeutiques de ciclosporine ont été mesurés dans les tissus oculaires des segments antérieur et postérieur pendant au moins soixante-cinq jours [56] et ont permis de réduire les signes cliniques et histologiques d'uvéite expérimentale induite chez le lapin [57].

NANOPARTICULES PEPTIDIQUES

Des particules formées d'un peptide cationique qui est un motif de la protéine structurale VP22 de l'HSV-1 ont la propriété de pénétrer efficacement les cellules ; ces nanoparticules peptidiques peuvent contenir des oligonucléotides antisens ou des protéines. Elles ont en outre la particularité de libérer leur contenu et donc d'acquérir leur activité biologique uniquement après photosensibilisation par un laser ou une lumière blanche. Ainsi, les particules injectées restent stables dans le cytoplasme des cellules de l'iris et du corps ciliaires et, sous l'impulsion d'un laser, elles libèrent des molécules antisens capables d'inhiber spécifiquement certaines cytokines pro-inflammatoires ou la NO-synthétase inductible (i MOS) au cours d'uvéites expérimentales [58].

Thérapies géniques

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des acides nucléiques dans les cellules ou les tissus d'un individu pour interférer avec l'expression des gènes des cellules hôtes dans le but de guérir une maladie.

Une étape cruciale de la thérapie génique est de faire pénétrer la nouvelle information génétique dans l'organisme du patient. Dans cet esprit, est qualifié de vecteur de thérapie génique tout système permettant le transfert de ce gène dans une cellule.

Les vecteurs sont divisés en deux grandes classes : les vecteurs viraux et les vecteurs non viraux. Par analogie avec le phénomène de transfert de matériel génétique entre bactéries médié par les virus bactériophages, on dénomme « transduction » le transfert du gène d'intérêt par un vecteur viral. Le transfert de gènes ou d'acides nucléiques non viraux (plasmides, oligonucléotides antisens, ARN interférents) selon des méthodes physico-chimiques (précipitation, électroporation, fusion membranaire par lipides ou peptides cationiques, etc.) est dénommé « transfection ».

THÉRAPIE GÉNIQUE PAR VECTEURS VIRAUX

Pour produire des vecteurs viraux, on utilise des virus modifiés génétiquement, dits sécurisés. Le principe consiste à éliminer les séquences du virus qui codent des protéines pathogènes du virus et à ne conserver que celles qui assurent la pénétration cellulaire et, le cas échéant, l'intégration au génome de la cellule cible. Le génome du virus est reconstruit pour porter les séquences du gène thérapeutique.

Les vecteurs viraux sont les plus utilisés pour apporter les preuves d'efficacité des thérapies géniques car ils permettent une grande efficacité de transduction de gène.

L'adénovirus est un virus à ADN non intégrant, c'est-à-dire que son matériel génétique ne s'insère pas dans le génome de l'hôte, ce qui lui confère une durée d'activité limitée et la nécessité d'administrations répétées, rendues difficiles par le caractère immunogène du virus, même modifié.

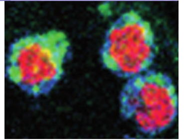
Les vecteurs de type AAV (*Adeno-Associated Virus*) sont dérivés de virus dits associés aux adénovirus. Ce sont des virus intégrants qui insèrent leur génome toujours au même endroit dans le chromosome 19, ce qui limite les risques dus aux insertions non contrôlées (dérèglement cellulaire sévère). Ce sont les vecteurs les plus utilisés dans les essais cliniques mais le décès récent au cours de l'été 2007 d'un patient dans un essai clinique de traitement de la polyarthrite rhumatoïde soulève à nouveau des polémiques sécuritaires.

Les rétrovirus sont utilisés comme vecteur en thérapie génique car ils permettent d'insérer la nouvelle information génétique dans le génome de la cellule cible. Il s'agit de vecteurs dérivés de virus à ARN qui nécessitent une étape de rétrotranscription avant l'intégration dans l'ADN de la cellule hôte. Les rétrovirus utilisés sont des lentivirus (dérivés du virus VIH), capables d'infecter des cellules postmitotiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives que ne permettaient pas les rétrovirus murins. Ce type de virus a conduit à l'apparition de formes de leucémies chez les patients.

De nombreuses études ont été menées depuis une dizaine d'années pour tenter de réguler les inflammations intraoculaires par des techniques de thérapie génique. Ces stratégies ont à la fois un intérêt pour le développement de thérapies innovantes et un intérêt pour identifier des molécules immunomodulatrices oculaires locales [59].

TRANSFERT LOCAL DE GÈNES CODANT DES PROTÉINES IMMUNOMODULATRICES

L'interleukine 10 (IL-10) fait partie des molécules immunomodulatrices qui régulent de façon négative les réactions immunes et



inflammatoires. L'IL-10 est une cytokine de 35 kDa produite par les lymphocytes Th2 et les monocytes/macrophages. Elle joue un rôle immunosuppresseur par régulation négative des fonctions des macrophages et inhibition de la synthèse des cytokines inflammatoires produites par les lymphocytes Th1 ou les monocytes. L'IL-10 est un agent thérapeutique biologique dont l'effet est étudié dans les modèles animaux de d'inflammation oculaire. L'injection systémique d'IL-10 a permis de diminuer la sévérité de l'uvéite auto-immune expérimentale (cf. chapitre 3). Cependant, en raison de sa faible demi-vie, des injections systémiques répétées ont été nécessaires pour obtenir cet effet inhibiteur, présentant le risque d'induire une immunosuppression générale, notamment une inhibition des défenses de l'hôte face aux infections virales ou microbiennes. L'expression locale de l'IL-10 devrait en revanche permettre d'éviter ce problème. La première stratégie a ainsi consisté à faire produire de l'IL-10 par un adénovirus injecté par voie systémique ou par voie sous-conjonctivale dans le modèle d'uvéite auto-immune expérimentale. Les deux voies d'administration ont eu un effet thérapeutique sur l'inflammation intraoculaire et les lésions rétiniennes qui en résultent. Contrairement à l'administration systémique de l'adénovirus-IL-10, l'injection sous-conjonctivale n'a pas modifié la réponse immune systémique tout en permettant à l'IL-10 produite par les cellules transduites d'atteindre des taux thérapeutiques intraoculaires [59]. Les cellules transduites par cette voie d'administration sont des cellules conjonctivales, musculaires et episclérales, capables de permettre le transfert transscléral des protéines secrétées.

Quand le virus est injecté dans la cavité vitréenne, il pénètre efficacement dans les cellules du segment antérieur (endothélium de la cornée, trabéculum, épithélium de l'iris et du corps ciliaire) et, dans le segment postérieur, les cellules gliales de Müller (fig. 54-13).

Une autre construction fondée sur un vecteur AAV a permis de transduire les cellules gliales rétiniennes par une injection intravitréenne. Grâce à un promoteur inductible par des tétracyclines, la production intraoculaire d'IL-10 est déclenchée secondairement par la doxycycline *per os* au moment de la poussée inflammatoire, sans modifier la réponse immune systémique. De la même façon, des cellules gliales peuvent être transfectées *ex vivo* puis introduite dans la cavité vitréenne pour produire localement de l'IL-10 pendant une durée limitée [61].

Pour la transduction du segment antérieur, des lentivirus ont été injectés en chambre antérieure, permettant une expression du transgène dans les cellules endothéliales de la cornée, les cellules du trabéculum et de l'iris. Une construction lentivirale contenant un gène codant l'IL-10 murine ou un antagoniste du récepteur de l'IL-1 a été injectée en chambre antérieure pour traiter l'uvéite à endotoxine chez la souris, avec un effet significatif sur les signes cliniques et histologiques de la maladie [62].

THÉRAPIE GÉNIQUE SPÉCIFIQUE DE L'ANTIGÈNE

Son but est de reprogrammer le système immunitaire, afin d'induire la tolérance aux antigènes rétiniens. Une thérapie cellulaire de l'uvéite auto-immune expérimentale a été développée par injection intraveineuse de lymphocytes B autologues transduits *ex vivo* avec une construction rétrovirale codant le peptide uvéitogénique 161-180 de l'IRBP couplé à une IgG de souris [63, 64]. Les mécanismes impliqués dans la protection pourraient être une tolérisation des lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène et/ou l'induction de lymphocytes T régulateurs. Le risque de cette thérapie est d'introduire des antigènes potentiellement inducteurs de maladie chez des patients.

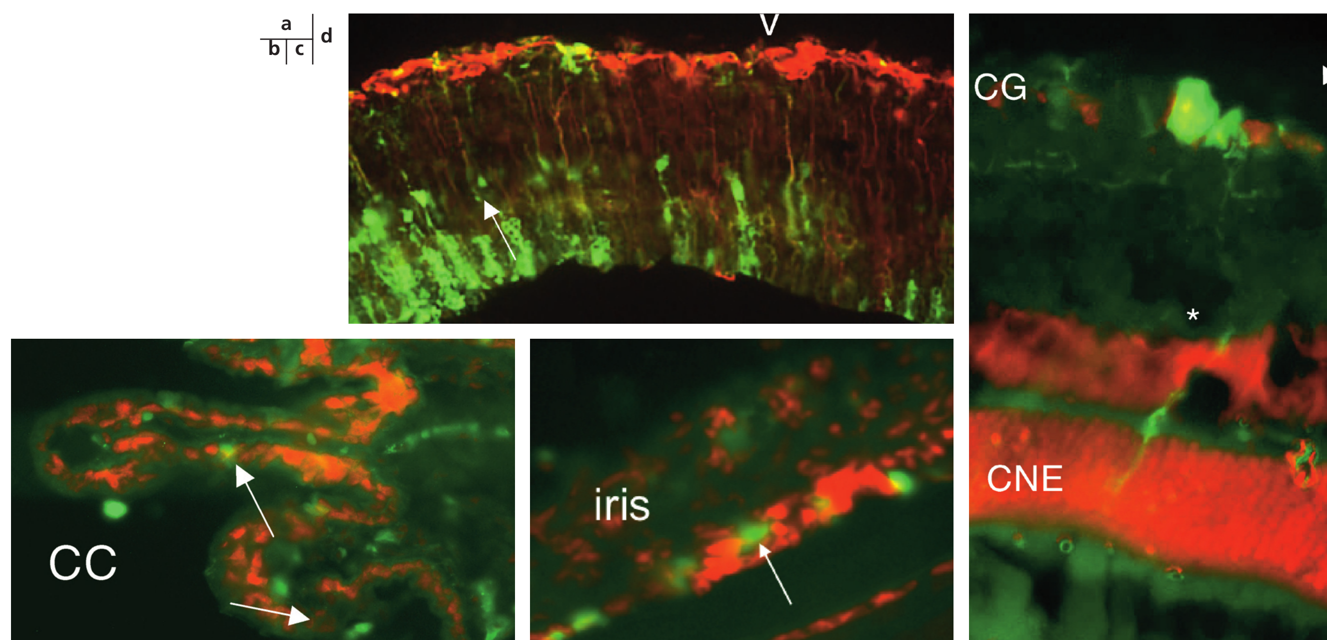


Fig. 54-13 ***Transduction de cellules oculaires après injection intravitréennes de différentes constructions virales chez le rat.*** **a.** *Transduction d'un gène rapporteur GFP (Green Fluorescent Protein) par un vecteur adénoviral. Expression de la protéine GFP (verte) dans les cellules gliales de Müller.* **b.** *à* **d.** *Expression de la protéine GFP après transduction par un virus AAV2 (inductible par les tétracyclines) dans les cellules du corps ciliaire (a) et de l'iris (b), ainsi que dans les cellules gliales de la rétine (c).*
v, vitré ; cc, corps ciliaire ; CNE, couche nucléaire externe ; Cg, cellules ganglionnaires.

THÉRAPIE GÉNIQUE PAR VECTEURS NON VIRAUX

L'administration d'un vecteur viral dans un œil inflammatoire ou siège d'un processus auto-immun pose toujours le problème d'un risque immunopathogène. De ce fait, des stratégies de thérapies géniques non virales ont été proposées.

Parmi les vecteurs non viraux, les peptides cationiques permettent, par la vectorisation d'oligonucléotides antisens ou de siRNA (*Small Interfering RNA*, ARN interférent), de contrôler l'expression de gènes spécifiques impliqués dans l'inflammation.

Plus récemment, il a été proposé de libérer localement des récepteurs solubles au TNFα dans le globe oculaire en utilisant le muscle ciliaire comme bioréacteur pour la production de protéines intraoculaires. Des plasmides codant différents variants du récepteur soluble au TNFα sont transfectés dans les cellules musculaires lisses du muscle ciliaire par la méthode d'électroporation. Les cellules transfectées produisent localement une molécule bloquant le TNF endogène pendant au moins huit mois. Aucun effet systémique des anti-TNF n'est attendu car aucun taux circulant d'anti-TNF n'est détecté dans le sérum ; les taux de TNF sériques ne sont pas modifiés par ce traitement local. Ce type de thérapie pourrait être une alternative au traitement par anti-TNFα, responsable d'effets secondaires systémiques parfois graves et difficilement tolérables, particulièrement quand l'inflammation reste limitée à l'œil [65, 66]. De façon intéressante, on a pu observer qu'un tel mode d'administration de l'anti-TNF ne réduit pas le nombre de cellules inflammatoires dans l'œil mais change leur phénotype et, surtout, préserve la rétine de la destruction induite par l'uvéite auto-immune expérimentale (fig. 54-14).

Les stratégies développées pour parvenir à administrer localement des molécules capables de réguler les réactions inflammatoires et immunes sont multiples. Certaines ont déjà été développées jusqu'à des essais cliniques, d'autres ne feront peut-être jamais partis de notre arsenal thérapeutique. Toutes cependant ont un intérêt car elles permettent de mieux comprendre comment réguler les réactions oculaires locales. Les perspectives s'orientent vers une immunomodulation locale permettant de rétablir le micro-environnement oculaire tout en préservant le

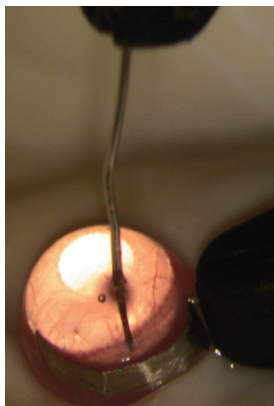
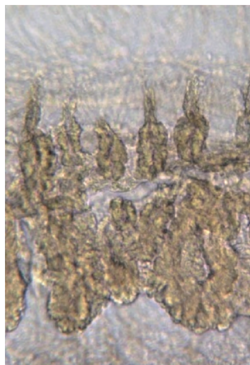
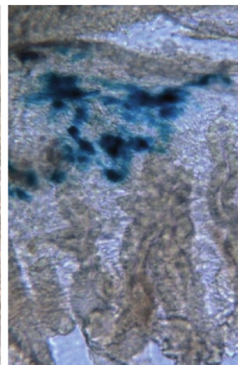
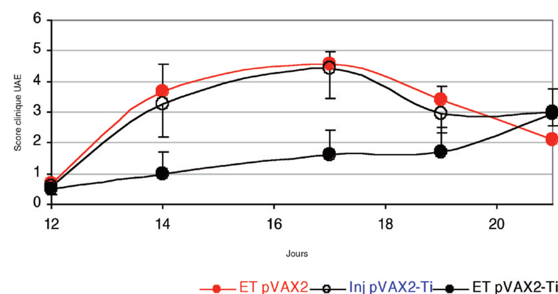


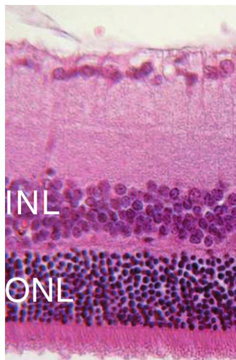
Fig. 54-14 ***Thérapie génique non virale utilisant la transfection par électroporation du muscle ciliaire pour la production prolongée de récepteurs solubles du TNFα, dans un modèle d'uvéite expérimentale.***
a. *Réalisation pratique sur l'œil de rat. Une électrode interne est placée dans le muscle ciliaire par un tunnel cornéen, l'autre électrode semi-annulaire couvre la région ciliaire* ab externo. **b.** *Activité β-galactosidase (visualisée en bleue) dans les fibres du muscle ciliaire lisse huit jours après transfection d'un plasmide codant un gène Lac-Z sous contrôle d'un promoteur ubiquitaire.* **c.** *Effet de la transfection par électroporation d'un plasmide codant le récepteur soluble pour le TNF de rat sur le score clinique de l'uvéite expérimentale auto-immune. La transfection par électroporation du plasmide codant le récepteur soluble (ET pVAX2-Ti) réduit de façon significative le début et l'intensité de l'uvéite par rapport à l'électrotransfert du plasmide contrôle vide (ET pVAX2) ou l'injection simple du plasmide codant le récepteur soluble (Inj pVAX2-Ti).* **d.** *à* **g.** *Effet de la transfection par électroporation d'un plasmide codant le récepteur soluble pour le TNF de rat sur l'aspect histologique des lésions de l'uvéite expérimentale auto-immune à vingt-trois jours.* **d.** *Rétine de rat contrôle.* **e.** *Destruction des couches externes de la rétine (têtes de flèche) du rat atteint d'uvéite.* **f.** *Préservation de l'intégrité de la couche externe de la rétine d'un rat traité par électroporation du plasmide codant le récepteur soluble (ET pVAX2-Ti).* **g.** *Quantification du nombre de noyaux dans la couche des photorécepteurs. Le traitement par électroporation du plasmide codant le récepteur soluble (ET pVAX2-Ti) permet de préserver de façon significative le nombre de noyaux par rapport aux animaux contrôles traités par électroporation du plasmide vide (ET pVAX2).*

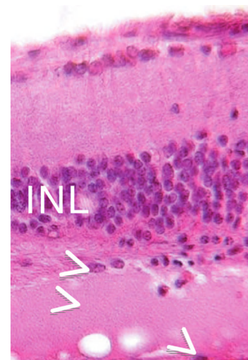


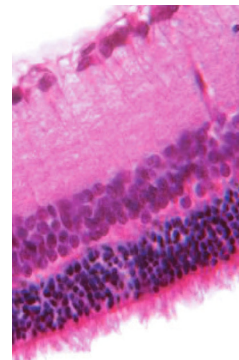


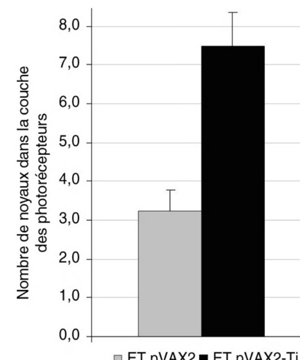


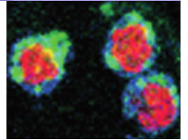
a
b c
d e f g











capital de cellules localement nécessaire à l'homéostasie oculaire. Changer le phénotype des cellules pour les pousser vers leurs fonctions de résolution de l'inflammation est l'objectif principal. Parallèlement, des stratégies neuroprotectrices devront êtres couplés à ces thérapeutiques immunomodulatrices afin de préserver les cellules visuelles. Pour cela, les mécanismes exacts de la mort cellulaire au cours des processus inflammatoires intraoculaires doivent êtres élucidés.

Bibliographie

[1] Lachaud J-P. Considerations of the use of corticosteroids by ionisation in certain ocular diseases. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1965, *65* : 84-90.

[2] Behar-Cohen F, El Aouni A, Le Rouic J-F *et al*. Iontophorèse : revue de littérature et perspectives. *J Fr Ophtalmol* 2001, *24* : 319-327.

[3] Behar-Cohen FF, El Aouni A, Gautier S *et al.* Transscleral Coulomb-controlled iontophoresis of methylprednisolone into the rabbit eye : influence of duration of treatment, current intensity and drug concentration on ocular tissue and fluid levels. *Exp Eye Res* 2002, *74* : 51-59.

[4] Kralinger MT, Voigt M, Kieselbach GF *et al.* Ocular delivery of acetylsalicylic acid by repetitive coulomb-controlled iontophoresis. *Ophthalmic Res* 2003, *35* : 102-110.

[5] Voigt M, Kralinger M, Kieselbach G *et al.* Ocular aspirin distribution : a comparison of intravenous, topical, and Coulomb-controlled iontophoresis administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 3299-3306.

[6] Halhal M, Renard G, Courtois Y *et al.* Iontophoresis : from the lab to the bed side. *Exp Eye Res* 2004, *78* : 751-757.

[7] Halhal M, Renard G, Bejjani RA *et al*. Rejet de greffe et iontophorèse de corticoïdes : à propos de 3 cas. *J Fr Ophtalmol* 2003, *26* : 391-395.

[8] Eljarrat-Binstock E, Orucov F, Frucht-Pery J *et al.* Methylprednisolone delivery to the back of the eye using hydrogel iontophoresis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008, *24* : 344-350.

[9] Behar-Cohen F, Savoldelli M, Parel J-M, Goureau O *et al.* Reduction of corneal edema in endotoxin-induced uveitis after application of L-NAME as nitric oxide synthase inhibitor in rats by iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 897-904.

[10] Voigt M, de Kozak Y, Halhal M *et al.* Down-regulation of NOSII gene expression by iontophoresis of anti-sense oligonucleotide in endotoxin-induced uveitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, *295* : 336-341.

[11] Smith TJ, Pearson PA, Blandford DL *et al.* Intravitreal sustained-release ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 1992, *110* : 255-258.

[12] Lim JI, Wolitz RA, Dowling AH *et al.* Visual and anatomic outcomes associated with posterior segment complications after ganciclovir implant procedures in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 288-293.

[13] Jaffe GJ, Yang CS, Wang XC *et al.* Intravitreal sustained-release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis. *Ophthalmology* 1998, *105* : 46-56.

[14] Enyedi LB, Pearson PA, Ashton PandJaffe GJ. An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexaméthasone. *Curr Eye Res* 1996, *15* : 549-557.

[15] Jaffe GJ, Yang CH, Guo H *et al.* Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 3569-3575.

[16] Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H *et al.* Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology* 2000, *107* : 2024-2033.

[17] Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B *et al.* Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1192-1198.

[18] Jaffe GJ, Martin D, Callanan D *et al.* Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis : thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006, *113* : 1020-1027.

[19] Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF *et al.* Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008, *126* : 1191-201.

[20] Brumm MV, Nguyen QD. Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device – A new addition to the armamentarium of uveitic management. *Int J Nanomedicine* 2007, *2* : 55-64.

[21] Mohammad DA, Sweet BV, Elner SG. Retisert : is the new advance in treatment of uveitis a good one ? *Ann Pharmacother* 2007, *41* : 449-454.

[22] Yasukawa T, Kimura H, Tabata YandOgura Y. Biodegradable scleral plugs for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2001, *52* : 25-36.

[23] Hashizoe M, Ogura Y, Takanashi T *et al.* Biodegradable polymeric device for sustained intravitreal release of ganciclovir in rabbits. *Curr Eye Res* 1997, *16* : 633-639.

[24] Kato A, Kimura H, Okabe K, Okabe J *et al.* Feasibility of drug delivery to the posterior pole of the rabbit eye with an episcleral implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, *45* : 238-244.

[25] Sakurai E, Nozaki M, Okabe K *et al.* Scleral plug of biodegradable polymers containing tacrolimus (FK506) for experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : 4845-4852.

[26] Kodama M, Numaga J, Yoshida A *et al.* Effects of a new dexamethasone-delivery system (Surodex) on experimental intraocular inflammation models. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003, *241* : 927-933.

[27] Chang DF, Garcia IH, Hunkeler J *et al.* Phase II results of an intraocular steroid delivery system for cataract surgery. *Ophthalmology* 1999, *106* : 1172-1177.

[28] Tan DT, Chee SP, Lim L *et al.* Randomized clinical trial of Surodex steroid drug delivery system for cataract surgery : anterior versus posterior placement of two Surodex in the eye. *Ophthalmology* 2001, *108* : 2172-2181.

[29] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA *et al.* Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreous dexaméthasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007, *125* : 309-317.

[30] Valamanesh F, Torriglia A, Savoldelli M *et al.* Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. *Mol Vis* 2007, *13* : 1746-1757.

[31] Eperon S, Bossy-Nobs L, Petropoulos IK *et al.* A biodegradable drug delivery system for the treatment of postoperative inflammation. *Int J Pharm* 2008, *20* : 240-247.

[32] Siqueira RC, Filho ER, Fialho SL *et al.* Pharmacokinetic and toxicity investigations of a new intraocular lens with a dexaméthasone drug delivery system : a pilot study. *Ophthalmologica* 2006, *220* : 338-342.

[33] Fialho SL, Behar-Cohen F, Silva-Cunha A. Dexamethasone-loaded poly (epsilon-caprolactone) intravitreal implants : a pilot study. *Eur J Pharm Biopharm* 2008, *68* : 637-646.

[34] Silva-Cunha A, Fialho S, Naud MC, Behar-Cohen F. Poly-ε-caprolactone intravitreal devices : in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50* : 2312-2318.

[35] Merkli A, Tabatabay C, Gurny R *et al.* Biodegradable polymers for the controlled release of ocular drugs. *Prog Polym Sci* 1998, *23* : 563-580.

[36] Einmahl S, Ponsart S, Bejjani RA *et al.* Ocular biocompatibility of a poly(ortho ester) characterized by autocatalyzed degradation. *J Biomed Mater Res* 2003, *67* : 44-53.

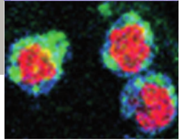
[37] Bourges J-L, Bloquel C, Thomas A *et al.* Intraocular implants for extended drug delivery : therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2006, *58* : 1182-1202.

[38] Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of liposomes in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 167-182.

[39] Bochot A, Fattal E, Boutet V *et al.* Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 253-259.

[40] Zhang MH, Hung L, Gery I. Vasoactive intestinal peptide (VIP) exacerbates endotoxin-induced uveitis (EIU) in mice. *Curr Eye Res* 2000, *21* : 913-917.

[41] Keino K, Kezuka T, Takeuchi M *et al.* Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by vasoactive intestinal peptide. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 1179-1184.
[42] Chen J, Vistica B, Wiggert B *et al.* The immunomodulator vasoactive intestinal peptide (VIP) does not affect experimental autoimmune uveitis (EAU) in B10.RIII mice. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 13-17.
[43] Lajavardi L, Bochot A, Camelo S *et al.* Downregulation of endotoxin-induced uveitis by intravitreal injection of vasoactive intestinal peptide encapsulated in liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, *48* : 3230-3238.
[44] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al.* Ocular and systemic biodistribution of rhodamine-conjugated liposomes loaded with VIP injected into the vitreous of Lewis rats. *Mol Vis* 2007, *13* : 2263-2274.
[45] Camelo S, Lajavardi L, Bochot A *et al.* Protective effect of intravitreal injection of vasoactive intestinal peptide-loaded liposomes on experimental autoimmune uveoretinitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009, *25* : 9-21.
[46] Heindl LM, Hofmann TN, Knorr HL *et al*. Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50* : 1988-1995.
[47] Camelo S, Shanley A, Voon AS *et al.* The distribution of antigen in lymphoid tissues following its injection into the anterior chamber of the rat eye. *J Immunol* 2004, *172* : 5388-5395.
[48] Bourges J-L, Gautier S-E, Delie F *et al.* Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : 3562-3569.
[49] Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of liposomes in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 167-182.
[50] de Kozak Y, Andrieux K, Villarroya H *et al.* Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles : a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 2004, *34* : 3702-3712.
[51] Sakai T, Kohno H, Ishihara T *et al.* Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006, *82* : 657-663.
[52] Adibkia K, Omidi Y, Siahi MR *et al.* Inhibition of endotoxin-induced uveitis by methylprednisolone acetate nanosuspension in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007, *23* : 421-432.
[53] Adibkia K, Siahi Shadbad MR, Nokhodchi A *et al.* Piroxicam nanoparticles for ocular delivery : physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis. *J Drug Target* 2007, *15* : 407-416.
[54] Gomes dos Santos AL, Bochot A, Doyle A *et al.* Sustained release of nanosized complexes of polyethylenimine and anti-TGF-beta 2 oligonucleotide improves the outcome of glaucoma surgery. *J Control Release* 2006, *112* : 369-381.
[55] Gomes dos Santos AL, Bochot A, Tsapis N *et al.* Oligonucleotide-polyethylenimine complexes targeting retinal cells : structural analysis and application to anti-TGFbeta-2 therapy. *Pharm Res* 2006, *23* : 770-781.
[56] He Y, Liu Y, Liu Y, Wang J *et al.* Cyclosporine-loaded microspheres for treatment of uveitis : in vitro characterization and in vivo pharmacokinetic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, *47* : 3983-3988.
[57] He Y, Wang JC, Liu YL *et al.* Therapeutic and toxicological evaluations of cyclosporine a microspheres as a treatment vehicle for uveitis in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006, *22* : 121-131.
[58] Normand N, Valamanesh F, Savoldelli M *et al.* VP22 light controlled delivery of oligonucleotides to ocular cells in vitro and in vivo. *Mol Vis* 2005, *4* : 184-191.
[59] De Kozak Y, Verwaerde C. Cytokines in immunotherapy of experimental uveitis. *Int Rev Immunol* 2002, *21* : 231-253.
[60] De Kozak Y, Thillaye-Goldenberg B, Naud M-C *et al.* Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis by systemic and subconjunctival adenovirus-mediated transfer of the viral IL-10 gene. *Clin Exp Immunol* 2002, *130* : 212-223.
[61] Verwaerde C, Naud M-C, Delanoye A *et al.* Ocular transfer of retinal glial cells transduced ex vivo with adenovirus expressing viral IL-10 or CTLA4-Ig inhibits experimental autoimmune uveoretinitis. *Gene Ther* 2003, *10* : 1970-1981.
[62] Trittibach P, Barker SE, Broderick CA *et al.* Lentiviral-vector-mediated expression of murine IL-1 receptor antagonist or IL-10 reduces the severity of endotoxin-induced uveitis. *Gene Ther* 2008, *15* : 1478-1488.
[63] Agarwal RK, Kang Y, Zambidis E et al. Retroviral gene therapy with an immunoglobulin-antigen fusion construct protects from experimental autoimmune uveitis. *J Clin Invest* 2000, *106* : 245-252.
[64] Caspi RR. Immunotherapy of uveitis : is gene therapy in our future ? *In* : *Uveitis and immunological disorders*. Pleyers U, Stephens C (ed.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2007 : 193-210.
[65] Kowalczuk L, Touchard E, Camelo S *et al.* Local ocular immunomodulation resulting from electrotransfer of plasmid encoding soluble TNF receptors in the ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50* : 1761-1768.
[66] Touchard E, Bloquel C, Bigey P *et al.* Effects of ciliary muscle plasmid electrotransfer of TNF-alpha soluble receptor variants in experimental uveitis. *Gene Therapy* 2009, *16* : 862-873.



Chapitre 55

Corticoïdes par voie générale

Ch. Pagnoux, B. Terrier, A. Bérezné, L. Mouthon

À la fin des années quarante, les propriétés anti-inflammatoires thérapeutiques des corticoïdes ont été démontrées pour la première fois et presque simultanément par Kendall, Hench et Reichstein, qui ont reçu pour cette découverte un prix Nobel de médecine en 1950 [1, 2]. Les corticoïdes ont peu à peu pris une place majeure dans le traitement de la plupart des maladies systémiques, notamment les maladies auto-immunes. Bien qu'ayant transformé le pronostic de la plupart de ces maladies, les corticoïdes ont cependant rapidement vu leur réputation ternie, à l'échelle du grand public du moins, en raison de la survenue de possibles et relativement fréquents effets indésirables. Ceux-ci sont pourtant souvent évitables ou tout du moins peuvent être prévenus ou atténués.

Actions des corticoïdes

Activité anti-inflammatoire

Les corticoïdes restent à ce jour les anti-inflammatoires les plus puissants de la pharmacopée. Cette action anti-inflammatoire résulte de différents mécanismes, notamment d'une inhibition de certaines fonctions leucocytaires, macrophagiques en particulier, impliquées dans la réaction inflammatoire [3-5]. Les corticoïdes diminuent ainsi l'accès des leucocytes aux sites inflammatoires, la production et les effets de certains facteurs humoraux pro-inflammatoires, tels que l'IL-2, l'IL-6, le TNFα, mais aussi la synthèse des prostaglandines et de certains leucotriènes. Ils agissent également sur les cellules endothéliales en inhibant certaines de leurs fonctions, notamment en diminuant la perméabilité capillaire et donc l'arrivée et le passage des leucocytes aux sites inflammatoires. Les corticoïdes possèdent ainsi une action anti-inflammatoire systémique et tissulaire en agissant sur les trois étapes de l'inflammation — vasodilatation et hyperperméabilité vasculaire ; chimiotactisme des leucocytes et phagocytose ; prolifération fibroblastique et synthèse de collagène et de mucopolysaccharides.

Activité immunomodulatrice

Les corticoïdes possèdent une action immunomodulatrice, liée à l'inhibition de la prolifération et à l'induction de l'apoptose des lymphocytes T et à leur redistribution dans certains compartiments lymphoïdes, mais aussi à une diminution de la coopération monocytes-macrophages et à des modifications cytokiniques — l'immunité cellulaire et l'immunité humorale sont modifiées. Ils inhibent en particulier la production d'IL-1 par les monocytes/macrophages et celle d'IL-2 et d'interféron γ par les lymphocytes T activés. L'effet inhibiteur des corticoïdes sur la prolifération des lymphocytes B et la synthèse des immunoglobulines existe, mais reste en général assez limité. Cette action immunomodulatrice est recherchée afin de contrôler les maladies systémiques ou auto-immunes, comme les vascularites ou le lupus érythémateux systémique, au cours desquelles les cellules du système immunitaire du patient peuvent être spontanément activées. Cependant, en diminuant les fonctions du système immunitaire, les défenses antimicrobiennes sont amoindries, ce qui explique la plus grande fragilité de ces patients aux infections.

Activités antiallergique, antipyrétique, antitumorale

Les actions antiallergique, puissante et très rapide, antipyrétique et antitumorale des corticoïdes sont liées à leurs effets sur le système immunitaire, anti-inflammatoires et/ou immunomodulateurs, et restent d'un grand intérêt en médecine.

Autres

Parmi les autres nombreuses actions des corticoïdes, toutes ne sont pas désirées et peuvent être à l'origine d'effets secondaires. Il faut notamment citer les actions :

– sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui est inhibé par la prise de corticoïdes, avec un risque d'insuffisance surrénale à l'arrêt des corticoïdes si cette inhibition a été très importante et prolongée ;

– sur le métabolisme osseux, puisque les corticoïdes diminuent l'absorption du calcium par voie digestive et la formation osseuse ostéoblastique, et augmentent son élimination par voie rénale et la résorption osseuse physiologique, expliquant ainsi le risque d'ostéoporose liée à ce traitement ;

– sur les métabolismes lipidique (redistribution des graisses, augmentation des triglycérides et du LDL-cholestérol avec risque d'athérosclérose prématurée), glucidique (diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, responsable d'un possible excès de glucose circulant et donc d'un risque de diabète) et protidique (augmentation du catabolisme, responsable en particulier d'une fonte musculaire : amyotrophie) ;

– sur l'équilibre hydroélectrolytique avec, en particulier, augmentation de la réabsorption rénale du sodium (risque de rétention hydrosodée avec hypertension artérielle) et, à l'inverse, augmentation de l'excrétion rénale du potassium (risque d'hypokaliémie avec crampes voire troubles du rythme cardiaque) ;

– sur la numération-formule sanguine avec une possible polyglobulie, une augmentation des polynucléaires neutrophiles circulants par démargination, une diminution précoce du taux de monocytes, d'éosinophiles et/ou de lymphocytes ;

– sur le système nerveux central avec un effet excitateur, responsable parfois de troubles du comportement et/ou du sommeil, et un effet orexigène ; l'effet antiémétisant des corticoïdes serait lié à une action sur des chémorécepteurs centraux ;

– sur les sécrétions gastriques avec diminution de la sécrétion des prostaglandines, d'où un risque, controversé et en tout cas bien moins important qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'ulcère gastroduodénal et/ou de gastrite.

Données pharmacologiques de base et modalités de prescription

ÉQUIVALENCES DES DIFFÉRENTS CORTICOÏDES

Les corticoïdes utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires sont des glucocorticoïdes, composés d'au moins vingt et un atomes de carbone, sous une forme dextrogyre active. Certaines modifications de structure permettent d'augmenter leur action anti-inflammatoire et de diminuer l'activité minéralocorticoïde, responsable de rétention hydrosodée et/ou d'hypertension artérielle, mais aucune n'a pu éliminer ou du moins clairement limiter les effets endocriniens et métaboliques néfastes des corticoïdes de synthèse.

Un principe d'équivalence de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes a été proposé, déterminée essentiellement *in vitro* (tableau 55-I), prenant donc imparfaitement en compte les différences de biodisponibilité de chacune des molécules.

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique des corticoïdes dépend de leur absorption digestive, de leur volume de distribution, de leur biotransformation et de leur mode d'élimination. La prednisone est transformée en prednisolone — forme active mais d'absorption plus variable si elle est prise telle qu'elle — dans le foie par une 11β-hydroxylase déshydrogénase. La liaison à l'albumine est prépondérante lorsque la concentration de prednisolone plasmatique est élevée, expliquant pourquoi une majoration des doses de prednisone ou de prednisolone ne conduit pas à des effets automatiquement plus importants, du moins à forte posologie — effet de saturation [6]. La liaison plasmatique est plus faible avec certains composés, comme la dexaméthasone ou la méthylprednisolone.

Les paramètres susceptibles d'influer sur la cinétique des corticoïdes sont nombreux. L'hypoalbuminémie augmente la fraction libre plasmatique de prednisolone. L'hyperthyroïdie entraîne une accélération du métabolisme et de l'élimination des corticoïdes, imposant éventuellement une augmentation de leur posologie. À l'inverse, l'hypothyroïdie peut nécessiter d'en diminuer la dose.

La cinétique des corticoïdes peut également être modifiée par des interactions médicamenteuses, d'autant que les patients atteints de maladies inflammatoires systémiques ont souvent de multiples traitements associés. Les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 hépatique (rifampicine et certains antiépileptiques, notamment) sont responsables d'une augmentation du catabolisme des corticoïdes, pouvant nécessiter une majoration des doses de corticoïdes jusqu'à 30 % de leur dose théorique. D'autres chaînes enzymatiques ou métaboliques peuvent être perturbées, qui conduiront par exemple à une diminution de la biodisponibilité des corticoïdes lors d'un traitement associé par métronidazole, oméprazole ou pansements gastriques, qui peuvent également réduire l'absorption gastrique des corticoïdes. En pratique, dans ce dernier cas, il est probablement souhaitable et suffisant de respecter un délai d'une demi-heure à deux heures entre la prise des corticoïdes et celle du traitement antiacide.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

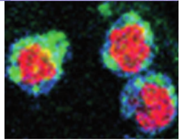
Les corticoïdes peuvent être administrés par voie générale, orale ou intraveineuse, et/ou par voie locale, en particulier inhalée, percutanée, en lavement, en collyre, en instillations auriculaires ou nasales, par injections locales (sous-ténoniennes, par exemple) ou par infiltrations intra- ou péri-articulaires et/ou intrathécales. Le choix de la voie d'administration est évidemment guidé par l'indication de la corticothérapie. Le corticoïde prescrit est ensuite surtout choisi en fonction de l'activité anti-inflammatoire désirée pour traiter le patient.

INJECTION INTRAVEINEUSE

Les injections intraveineuses de méthylprednisolone, classiquement à une dose de 15 mg/kg mais pouvant varier de 250 mg à 1 g par jour pendant trois à cinq jours consécutifs, sont réservées aux indications présentant un risque vital ou fonctionnel à court terme, même si la supériorité de ce schéma n'a pas été clairement démontrée. La réalisation de ces bolus nécessite d'avoir écarté et/ou de traiter de manière efficace et en parallèle toute infection évolutive, d'avoir effectué un électrocardiogramme et corrigé une éventuelle hypokaliémie préexistante. Un relais *per os* sera souvent entrepris ensuite, en dehors de quelques situations qui ne sont traitées que par une série de bolus — poussée de sclérose en plaques, de névrite optique rétrobulbaire ou, parfois, d'uvéite, par exemple.

Tableau 55-I – Équivalence anti-inflammatoire des principaux corticoïdes.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Équivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25 mg	8-12
Prednisone/Prednisolone	4	0,8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0,5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0,75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0,75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0,3 mg	> 60



VOIE ORALE

Par voie orale, il faut préférer la prednisone à la prednisolone, dont l'absorption est moins régulière et la biodisponibilité moins bonne. Les doses quotidiennes varient de quelques milligrammes à des doses plus importantes, pouvant aller jusqu'à 2 mg/kg par jour chez l'enfant dans certaines indications. Les corticoïdes doivent classiquement être pris le matin afin de respecter le cycle nycthéméral physiologique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et ainsi d'en limiter le freinage. Au cours de certains rhumatismes inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, la dose est parfois répartie en deux voire trois prises quotidiennes, afin d'avoir une action antalgique couvrant la totalité du nycthémère.

RÈGLES DE PRESCRIPTION ET DÉCROISSANCE DE DOSE

La posologie et la durée de la corticothérapie par voie générale varient en fonction de l'indication et du terrain du patient. Chez les grands obèses, il faut probablement davantage se fonder sur une estimation du poids en masse maigre que sur le poids mesuré sur la balance (en limitant par exemple la dose quotidienne de prednisone à 80 mg par jour pour un sujet obèse pesant 110 kg). Une prise alternée un jour sur deux a été proposée afin de diminuer le risque d'effets indésirables, sans que le bénéfice de ce schéma soit réellement démontré. Ce schéma expose surtout à notre avis à un risque de contrôle insuffisant de la maladie. À l'inverse, il est important de ne pas maintenir inutilement des doses élevées de corticoïdes pendant de longues périodes. Lorsqu'une dose de 1 mg/kg par jour d'équivalent-prednisone a été prescrite initialement, il faut en amorcer la décroissance au bout de trois à cinq semaines, par paliers de l'ordre de 10 % de la dose antérieure, tous les quinze à vingt et un jours, jusqu'à un palier de 10 mg à 15 mg par jour, atteint en général vers le troisième mois de traitement. Il est important d'éviter une diminution brutale ou trop rapide de la dose qui peut favoriser un rebond de la maladie voire une authentique rechute. La diminution doit ensuite être prudente et progressive, par paliers de 1 mg, jusqu'à la dose minimale efficace — le plus souvent entre 5 mg et 10 mg par jour d'équivalent-prednisone —, qui sera maintenue plus ou moins longtemps en fonction de la pathologie traitée, avant d'envisager l'arrêt définitif du traitement. Différentes manifestations peuvent survenir lors du sevrage en corticoïdes, en particulier une insuffisance surrénale en rapport avec la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sous corticoïdes (observée après quatre semaines ou plus de traitement à des doses supérieures à 5 mg par jour d'équivalent-prednisone), mais aussi une dépendance physique et/ou psychique aux corticoïdes, qu'il faudra différencier d'une authentique reprise évolutive de la maladie [7]. Au moment d'arrêter les corticoïdes, de l'hydrocortisone (20 mg par jour) pourra être prescrite quelque temps (trois à six mois en moyenne), si le (ou la) patient(e) présente des signes de sevrage difficile, éventuellement après exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par un test au *Synacthène immédiat* (analogue de l'ACTH) : dosage de la cortisolémie à huit heures, puis soixante minutes après injection intramusculaire de 0,25 mg de tétracosactide ; si la cortisolémie est doublée à soixante minutes par rapport à la valeur basale, la prednisone ou l'hydrocortisone peuvent être arrêtées sans crainte particulière.

Un patient chez qui la corticothérapie ne peut pas être diminuée selon le schéma de base expliqué ci-dessus doit faire rapidement discuter l'adjonction d'un immunosuppresseur, ne serait-ce qu'à but d'épargne cortisonée. Il n'est en effet plus envisageable ni acceptable en 2009 de traiter un patient par de fortes doses de corticoïdes, dépassant 0,5 mg/kg par jour en particulier, pendant plus de deux ou trois mois consécutifs à notre avis.

Effets secondaires potentiels et moyens de prévention

La corticothérapie peut entraîner de nombreux effets secondaires, mais certains, voire presque tous, peuvent être prévenus ou du moins limités. Si la corticothérapie administrée par voie générale est celle qui occasionne le plus d'effets secondaires, les traitements locaux peuvent aussi entraîner des complications, locales mais aussi générales liées au passage systémique et répété des corticoïdes, même si cela reste le souvent modéré. Le respect des doses prescrites et du mode d'administration est évidemment indispensable afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables et repose dans l'idéal sur une éducation thérapeutique pour chaque patient. Récemment, le groupe européen EULAR (*European League Against Rheumatism*) a établi des recommandations pratiques (tableau 55-II) [8]. Il convient cependant de souligner que la fréquence de ces effets secondaires varie beaucoup d'un patient à l'autre, ce qui suggère l'existence de facteurs de susceptibilité génétique. Dans une étude portant sur deux mille cinq cents patients traités par corticoïdes [9], plus de 90 % ont eu au moins un effet secondaire, dont plus de la moitié étaient très invalidants. Les principaux effets indésirables étaient la prise de poids (70 %), une cataracte (15 %) et une ostéoporose fracturaire (12 %).

OBÉSITÉ FACIOTRONCULAIRE ET PRISE DE POIDS

Prescrits à forte dose et de manière prolongée, les corticoïdes entraînent inéluctablement une modification de la répartition des graisses, identique à ce qui peut être observé au cours d'un syndrome de Cushing. L'accumulation des graisses prédomine à la partie supérieure du corps et s'associe à une amyotrophie des ceintures et des quadriceps. Le visage prend souvent un aspect lunaire, avec à l'extrême une bosse de bison dans le bas de la nuque et un comblement des creux graisseux sus-claviculaires. Une hypertrophie du tissu adipeux, avec apparition de lipomes sous-cutanés et/ou d'une lipomatose médiastinale, épidurale, voire de l'espace rétro-orbitaire, peut également survenir, qui régresse le plus souvent lentement après l'arrêt ou la diminution des corticoïdes [10, 11]. La prise de poids, inhérente à cette modification de répartition graisseuse, peut être majorée par une suralimentation induite par l'effet orexigène des corticoïdes, dont il faut avertir les patients.

DIABÈTE CORTICO-INDUIT

Les corticoïdes peuvent aggraver ou révéler un diabète préexistant, en particulier chez les sujets âgés, obèses et/ou aux antécédents familiaux de diabète. Le risque de survenue de diabète sera limité par le respect d'un régime pauvre en sucre. Le plus souvent, lorsqu'il survient, ce diabète cortico-induit est réversible à l'arrêt des corticoïdes, mais la normalisation des glycémies peut nécessiter plusieurs mois. Le traitement est identique à celui du diabète non insulinodépendant, de type 2, mais une insulinothérapie transitoire peut être nécessaire, en particulier s'il existe une grande décompensation avec un syndrome polyuro-polydypsique et/ou acidose métabolique. C'est principalement en cas de diabète latent préexistant que le diabète peut persister à distance de l'arrêt de la corticothérapie, qui n'aura finalement joué qu'un rôle d'accélérateur.

Tableau 55-II – Recommandations européennes du groupe EULAR sur les corticoïdes dans les maladies rhumatologiques et les maladies inflammatoires systémiques [8].

Niveaux de preuve. I-A : méta-analyses d'essais randomisés ; I-B : essais randomisés ; II-A : essais non randomisés ; II-B : études expérimentales (essais pilotes en ouvert) ; III : séries descriptives (comparatives, études de corrélation, études cas-contrôles) ; IV : comité d'experts, avis d'experts.

Numéro	Texte de la recommandation	Niveau de preuve
1a	Les effets secondaires potentiels des corticoïdes doivent être présentés et expliqués aux patients avant de les débuter	IV
1b	Cette information doit être accompagnée de conseils et d'information concernant le schéma thérapeutique et la gestion du traitement (éducation thérapeutique)	IV
1c	S'il est prévu que le traitement par corticoïdes soit prolongé, une carte d'information sur les corticoïdes, sur laquelle figure la date de début du traitement, un calendrier avec les différents paliers de dose prescrite, doit être fournie aux patients	IV
2a	La dose initiale, le schéma de décroissance de la dose et la durée du traitement dépendent de la pathologie sous-jacente, de son activité, des facteurs de risque d'effets indésirables du patient et de sa réponse au traitement	IA-III
2b	La prise des corticoïdes à des heures précises de la journée est préférable, afin de respecter le rythme circadien de la maladie et de la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes	–
3	Avant de débuter un traitement par corticoïdes, les facteurs de risque et les comorbidités de chaque patient doivent être évalués et traités si besoin (notamment une hypertension artérielle, un diabète, un ulcère gastrique ou duodénal, une fracture récente, une cataracte ou un glaucome, une infection (chronique), une dyslipidémie, une prise associée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)	IV
4	En cas de prise prolongée de corticoïdes, la dose minimale efficace doit être constamment recherchée, avec réduction progressive de la dose en cas de réponse au traitement ou de rémission ; les raisons de poursuivre le traitement doivent être régulièrement évaluées (arrêt dès que possible)	IV
5	Durant le traitement, surtout si celui-ci est prolongé, le poids des patients, leur pression artérielle, leurs taux de lipides sanguins et de glucose sanguin et urinaire doivent être surveillés, en association à la recherche régulière d'un œdème périphérique, d'insuffisance cardiaque et/ou d'hypertonie oculaire	IV
6a	Les patients recevant ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone pour une durée supérieure à trois mois doivent avoir une supplémentation en calcium et vitamine D	IA
6b	La prescription de bisphosphonates pour limiter le risque d'ostéoporose cortico-induite doit être appréciée au cas par cas, en fonction des facteurs de risque associés, notamment les résultats d'une ostéodensitométrie	IB-III
7	Les patients recevant des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent recevoir une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol (on peut également préférer prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase de type 2 plutôt qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien classique)	1A–IB
8	Tous les patients sous corticoïdes depuis plus d'un mois et qui doivent subir une intervention chirurgicale, doivent avoir une prise en charge adaptée, avec majoration éventuelle des doses de corticoïdes pour encadrer le geste et/ou prescription transitoire d'hydrocortisone pour éviter une insuffisance surrénale aiguë liée au stress de l'intervention	IV
9	La prise de corticoïdes durant la grossesse n'entraîne pas de risque fœtal ou maternel supplémentaire (par rapport au risque éventuel lié à la maladie sous-jacente)	IB–III
10	La croissance des enfants prenant des corticoïdes doit être surveillée de près et régulièrement ; un traitement par hormone de croissance doit être discuté en cas de ralentissement de la courbe de croissance	IB

AUTRES TROUBLES ENDOCRINIENS

Une hyperpilosité (hirsutisme) ou, plus rarement, une alopécie, une aménorrhée et/ou une diminution de la libido sont possibles sous corticoïdes.

DYSLIPIDÉMIE

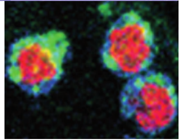
La synthèse des triglycérides endogènes est augmentée par les corticoïdes, majorant les lésions d'athérosclérose et/ou accélérant leur apparition [12].

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET RÉTENTION SODÉE

Une hypertension artérielle peut survenir ou être aggravée chez environ 20 % des patients recevant une corticothérapie par voie générale, là encore avec un probable déterminisme génétique [13, 14]. Les mécanismes à l'origine de cette hypertension artérielle sont multiples : activité minéralocorticoïde intrinsèque des glucocorticoïdes de synthèse, rétention sodée responsable, en outre, d'œdèmes périphériques déclives, activation du système rénine-angiotensine expliquant l'hypokaliémie fréquemment associée et parfois à l'origine de crampes musculaires, augmentation des résistances vasculaires périphériques... [15]. Le risque est le plus souvent dose-dépendant et peut être limité par le respect d'un régime désodé.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Les fortes doses de corticoïdes peuvent entraîner une tachycardie, le plus souvent bénigne et supraventriculaire, source simplement de palpitations, mais aussi éventuellement de troubles plus sérieux ou de décompensation cardiaque chez les patients aux antécédents cardiovasculaires, en particulier coronariens. L'hypokaliémie induite par les corticoïdes est rarement majeure au point d'entraîner à elle seule des troubles plus graves du rythme (allongement du QT, torsades de pointes) ou de la conduction. Le cumul de facteurs de risque doit être pris en compte pour estimer ce risque (antécédents,



interactions médicamenteuses). À long terme, les corticoïdes accélèrent la survenue d'athérosclérose, par le biais de la dyslipidémie citée plus haut, mais aussi de l'hypertension artérielle et, peut-être, d'une action directe sur l'endothélium et ses capacités de réparation physiologique.

ACCIDENTS THROMBOTIQUES

Des thromboses ont été rapportées sous corticoïdes, en particulier en cas de syndrome inflammatoire important et après utilisation de bolus de méthylprednisolone [16]. Il est parfois difficile de faire la part des choses entre la corticothérapie et la maladie sous-jacente, en particulier au cours de la maladie de Horton, où des accidents vasculaires cérébraux peuvent survenir [17, 18].

HYPERCATABOLISME PROTIDIQUE ET MYOPATHIE CORTISONIQUE

L'hypercatabolisme protidique induit par les corticoïdes est à l'origine de complications cutanées et musculaires, avec fréquente amyotrophie des ceintures. L'incidence de la myopathie cortisonique ne semble pas corrélée à la dose ou à la durée de la corticothérapie [19]. Les enzymes musculaires (CPK, LDH) sont habituellement normales, à la différence de ce qui est observé dans les myopathies inflammatoires. À l'électromyogramme, le tracé est myogène. L'histologie musculaire, si une biopsie est réalisée, montre des lésions non spécifiques d'atrophie des fibres musculaires de type II. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet en général de distinguer la myopathie cortisonique d'une myopathie inflammatoire [20, 21]. Un entretien physique et musculaire régulier est nécessaire sous corticoïdes pour limiter la fonte musculaire. Plus rarement, des ruptures tendineuses du tendon d'Achille ou du tendon du long biceps surtout [22], ont été rapportées ; l'association à d'autres facteurs de risque de rupture tendineuse est fréquente dans ces cas (traumatismes, sexe masculin, obésité, traitement par quinolones) [23].

COMPLICATIONS CUTANÉES

Les complications cutanées sont fréquentes et variées, allant de la simple érythrose faciale à l'acné [24, 25], la folliculite bactérienne, les vergetures pourpres, les lésions de purpura ecchymotique vasculaire, parfois avec télangiectasies [26]. L'atrophie et la sécheresse cutanée sont fréquentes et peuvent contribuer à la survenue de plaies superficielles itératives après des chocs minimes [27, 28]. Un retard à la cicatrisation est également fréquemment observé, qui peut favoriser la survenue de complications postopératoires chez les malades recevant une corticothérapie au long cours. Enfin, des troubles de la pigmentation, à type d'hypopigmentation ou d'atrophie linéaire périlésionnelle, peuvent se voir, particulièrement après administration locale (intra-articulaire ou cutanée) de corticoïdes [29, 30, 31].

OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

L'ostéoporose est l'une des plus fréquentes complications de la corticothérapie au long cours [32]. La perte osseuse cortico-induite est précoce, dose-dépendante, et touche préférentiellement l'os trabéculaire rachidien. Les mécanismes à l'origine de cette ostéoporose sont multiples (augmentation de la résorption osseuse et diminution de l'ostéogenèse par hypogonadisme, hyperparathyroïdie liée à la diminution de l'absorption intestinale et à la perte urinaire de calcium, augmentation *in vitro* de l'expression de RANK-ligand, diminution de l'ostéoprotégérine...). Au cours de la corticothérapie, les risques relatifs de survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur ou d'une vertèbre sont de 1,61 et de 2,60 respectivement, et d'une fracture périphérique de 1,33 [33]. Ce risque de fracture est dose-dépendant, principalement pour des doses quotidiennes d'équivalent-prednisone supérieures ou égales à 7,5 mg. Ce risque semble encore plus important chez les patients recevant des bolus intraveineux de méthylprednisolone [34]. La mesure de la densité minérale osseuse (ostéodensitométrie) du rachis et du col fémoral est recommandée à l'instauration d'une corticothérapie par voie générale, ou chez les patients recevant une corticothérapie au long cours lorsque celle-ci n'a pas été effectuée auparavant. Cependant, au cours de l'ostéoporose cortisonique, le risque fracturaire est faiblement corrélé à la densité osseuse [35]. Ainsi, le T-*score* retenu comme valeur seuil pour la prescription de bisphosphonates est de – 1,5, et non de – 2,5 comme au cours de l'ostéoporose post-ménopausique.

OSTÉONÉCROSE ASEPTIQUE

Les ostéonécroses aseptiques survenant sous corticoïdes sont souvent bilatérales, multifocales, et surviennent avec prédilection au niveau des épiphyses fémorales. Leur diagnostic repose sur une imagerie par résonance magnétique et/ou une scintigraphie osseuse. Cette complication a la particularité de pouvoir survenir lors d'une corticothérapie à forte dose même si celle-ci a été très brève [36, 37, 38, 39], notamment après des bolus de méthylprednisolone [40]. Ces ostéonécroses seraient liées à des perturbations du métabolisme et de la perfusion de l'os [41]. Le traitement est avant tout médical (antalgiques, mise en décharge de l'articulation), voire chirurgical en fonction du stade évolutif (forage biopsique décompressif, ostéotomie de rotation, arthroplastie).

RETARD DE CROISSANCE

Le retard de croissance lié aux corticoïdes chez l'enfant est proportionnel à la dose totale reçue et à la durée du traitement [42]. Ce retard de croissance peut être réversible si la corticothérapie est arrêtée suffisamment tôt avant la puberté. La prescription d'hormone de croissance doit parfois être envisagée. La prescription alternée, un jour sur deux, des corticoïdes ne semble pas, après quelques espoirs initialement, limiter ce risque.

INFECTIONS

L'augmentation du risque d'infections est l'une des complications majeures de la corticothérapie. Les corticoïdes entraînent une immunodépression quantitative et qualitative, affectant les lymphocytes, B mais surtout T et plus particulièrement les lymphocytes T $CD4^+$ [43], les neutrophiles, les monocytes/macrophages et d'autres cellules impliquées dans les défenses antibactériennes, virales et fongiques. Une hypogammaglobulinémie aux alentours de 6 g/l est fréquente, mais il ne semble pas exister de perturbations majeures des réponses anticorps primaire et secondaire aux antigènes bactériens [44, 45]. La prescription concomitante d'un traitement immunosuppresseur augmente bien sûr le risque infectieux.

Infections bactériennes

Parmi les infections rapportées et potentiellement favorisées par les corticoïdes, on peut citer les infections à pyogènes, à *Listeria monocytogenes* ou à *Legionella pneumophila* et, plus rarement, les infections à germes à croissance lente, en particulier les nocardioses, les actinomycoses ou les infections à mycobactéries atypiques. Le risque de tuberculose, primo-infection ou réactivation, est accru avec un risque relatif estimé à 4,9, justifiant la réalisation d'une radiographie thoracique et d'une intradermoréaction à la tuberculine avant l'initiation de toute corticothérapie prolongée, et un traitement antituberculeux si besoin [46].

Infections parasitaires

L'anguillulose maligne reste une des infections les plus à craindre chez les patients mis sous corticoïdes et qui n'ont pas été dépistés et traités au préalable. Le traitement est pourtant très simple et sans risque (ivermectine en une prise unique) et donc souvent proposé de manière quasi systématique chez les sujets provenant ou ayant séjourné en zone d'endémie (pays tropicaux et subtropicaux, en Amérique centrale et du Sud, Afrique, Europe du Sud et de l'Est, Moyen-Orient, Inde, Asie du Sud-Est). L'hyperéosinophilie n'est pas toujours présente et reste le plus souvent modérée.

Infections virales

Il s'agit principalement d'infections à virus herpétiques (surtout HSV, VZV et, plus rarement, HHV-8). En cas de contage avec un sujet infecté par le virus de la varicelle et du zona, des immunoglobulines intraveineuses ou des gammaglobulines enrichies en anticorps anti-VZV peuvent être administrées à visée prophylactique [47].

Infections fongiques

Une pneumocystose pulmonaire, une aspergillose invasive, une cryptococcose ou une mucormycose peuvent être la conséquence de la lymphopénie chronique induite par les corticoïdes. Il s'agit cependant d'une complication rare, qui survient principalement chez les patients recevant également des immunosuppresseurs.

COMPLICATIONS DIGESTIVES

Le risque d'ulcère gastroduodénal sous corticoïdes est débattu et n'est pas démontré à ce jour [48, 49, 50]. Ce risque, s'il existe, paraît faible et ne justifie pas, en dehors d'un terrain prédisposant sous-jacent, de prévention systématique par antiacide. Des cas de perforations digestives, le plus souvent coliques et compliquant une sigmoïdite diverticulaire, de pancréatite aiguë ou chronique ont également été mentionnés [51, 52].

COMPLICATIONS OPHTALMIQUES

La corticothérapie administrée par voie générale ou locale peut engendrer de nombreuses complications ophtalmiques : cataracte, hypertonie oculaire voire glaucome aigu ou chronique, infections, retard de cicatrisation cornéenne, choriorétinite séreuse.

Cataracte

La cataracte, bilatérale et sous-capsulaire postérieure [53], survient chez 15 % à 30 % des patients traités [9, 54, 55]. Son risque de survenue ne semble pas être associé à la dose ou à la durée du traitement [55, 56]. Il existe d'importantes variations de susceptibilité individuelle. L'association à la ciclosporine augmenterait encore le risque de cataracte liée aux corticoïdes.

Glaucome

L'hypertonie oculaire est surtout une complication de la corticothérapie locale, mais elle peut aussi faire suite à une administration par voie générale. Elle est le plus souvent asymptomatique et se développe habituellement tôt, dans les deux à huit semaines suivant le début de la corticothérapie. Cette hypertonie peut évoluer vers le glaucome, en particulier s'il existe un antécédent de glaucome, un âge avancé, une maladie systémique évolutive, un diabète de type 1, une forte myopie, avec risque d'atrophie optique définitive [57]. Tandis que l'arrêt des corticoïdes est suivi habituellement d'une régression en une à trois semaines de l'hypertonie oculaire, le traitement du glaucome chronique cortico-induit est souvent peu efficace.

Retard de cicatrisation cornéenne

Ce risque est plus important chez les patients recevant une corticothérapie locale et contre-indique l'utilisation des corticoïdes locaux en cas d'ulcères cornéens.

Infections

Les corticoïdes sont contre-indiqués en cas de kératites herpétiques ou en rapport avec d'autres agents infectieux. Cependant, dans les atteintes oculaires très sévères, notamment les nécroses rétiniennes virales, les corticoïdes par voie locale et/ou systémique représentent une thérapeutique majeure en association aux antiviraux.

Choriorétinite séreuse centrale et autres complications ophtalmiques rares

Des cas d'œdème papillaire, peut-être par hypertension intracrânienne, de ptosis, plus discutables, de dyschromatopsie, mais aussi et surtout de choriorétinite séreuse centrale ont été décrits sous corticoïdes. La choriorétinite séreuse centrale se caractérise par un décollement séreux de la rétine neurosensorielle dans la région maculaire, volontiers bilatéral, responsable d'un flou visuel et d'une déformation des images (fig. 55-1). Une anomalie de la circulation choroïdienne maculaire induite par les corticoïdes serait responsable d'une congestion capillaire et veineuse puis de la formation d'une collection liquidienne sous l'épithélium pigmentaire qui isole la rétine neurosensorielle de la choroïde. L'épithélium pigmentaire finirait par se rompre au niveau d'un point de fuite. Son pronostic est favorable, avec une récupération visuelle en quelques mois. La difficulté est surtout de parvenir aussi rapidement que possible à une dose de corticoïdes dépourvue de conséquence ophtalmique, tout en restant efficace sur la maladie sous-jacente indiquant le traitement [58]. Dans de rares cas, le recours à la photocoagulation du point de fuite par laser est nécessaire pour accélérer la résorption du fluide sous-rétinien, mais ne modifie pas le pronostic fonctionnel à long terme, presque constamment favorable.

EFFETS ET COMPLICATIONS NEUROPSYCHIQUES

Les corticoïdes ont initialement été employés chez les pilotes de chasse pendant la Seconde Guerre mondiale pour leur action dynamisante et de maintien (relatif) de l'éveil. Une hyperexcitabi-

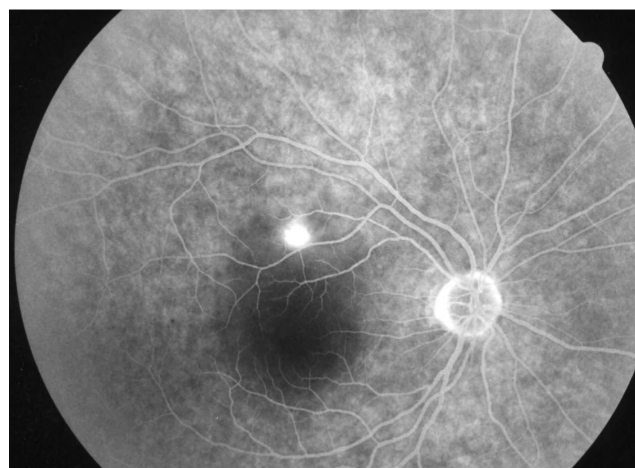
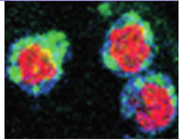


Fig. 55-1 ***Choriorétinopathie séreuse centrale secondaire à une corticothérapie.*** *Diffusion de la fluorescéine à partir d'un point de fuite sus-fovéolaire.*



lité, une euphorie, une insomnie, voire une logorrhée sont donc fréquemment constatées, surtout en début de traitement et avec les doses les plus fortes. Dans 5 % des cas environ, une symptomatologie plus bruyante, voire psychotique aiguë, peut survenir [59]. Le traitement de ces complications psychiatriques consiste en l'arrêt ou du moins la diminution des doses de corticoïdes, associé(e) à des psychotropes si besoin.

ALLERGIE ET HYPERSENSIBILITÉ

Des réactions d'hypersensibilité immédiate après administration de corticoïdes ont été rapportées, à type de lésions urticariennes voire de choc anaphylactique. Les sulfites contenus dans certaines préparations injectables sont plus probablement à l'origine de ces réactions que les corticoïdes eux-mêmes. Les vraies allergies aux corticoïdes sont tout à fait exceptionnelles.

COMPLICATIONS SYSTÉMIQUES DES CORTICOÏDES LOCAUX

Les corticoïdes topiques à visée ophtalmologique ou dermatologique, mais aussi les préparations destinées à une administration locale ou régionale (corticoïdes inhalés, préparations pour injections intra-articulaires) exposent toutes à un passage systémique, même s'il reste le plus souvent limité, pouvant potentiellement entraîner des effets secondaires tels que décrits ci-dessus (cf. chapitres 52 à 54).

PRÉVENTION DES EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES

Afin de limiter le risque d'effets secondaires indésirables liés à la corticothérapie, un bilan préthérapeutique complet doit être réalisé, en particulier à la recherche de foyers infectieux ou de tuberculose. Des examens complémentaires sont effectués systématiquement, en particulier une numération-formule sanguine, un ionogramme sanguin, un bilan lipidique, une glycémie à jeun et une radiographie thoracique. En fonction du contexte, une ostéodensitométrie et des prélèvements bactériologiques, un examen parasitologique des selles avec recherche d'anguillules seront également effectués.

La surveillance devra ensuite être régulière et prolongée afin de dépister une hypertension artérielle, une prise de poids excessive, un diabète, une hypertonie oculaire ou une cataracte, ainsi que toute autre complication potentielle parmi celles citées plus haut.

De nombreuses mesures préventives sont prescrites dès l'initiation du traitement par corticoïdes et expliquées aux patients.

Un régime normocalorique, riche en protides, pauvre en sucres rapides et sans sel strict est prescrit dès lors que la corticothérapie est prolongée. Pour un traitement par corticoïdes de courte durée (moins de deux semaines), des conseils diététiques sont préférables, mais il ne paraît pas nécessaire d'y adjoindre d'autres mesures préventives. Une supplémentation potassique est souvent nécessaire avec les fortes posologies de corticoïdes.

Une activité physique régulière, voire une kinésithérapie motrice, est indispensable afin de prévenir l'apparition d'une myopathie cortisonique.

La prévention de l'ostéoporose cortico-induite repose sur la prescription de doses physiologiques de calcium et de vitamine D (1 500 mg par jour de calcium et 800 UI par jour de vitamine D sont recommandés de manière journalière), suivant les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Chez les femmes ménopausées, considérées à risque élevé d'ostéoporose, les biphosphonates sont indiqués en cas d'antécédent fracturaire. En l'absence d'antécédent fracturaire et si la dose de corticoïdes est supérieure à 7,5 mg par jour, la réalisation d'une densitométrie osseuse permet de guider la décision thérapeutique. Les biphosphonates sont indiqués si le T-*score* est inférieur à – 1,5. Si le T-*score* est supérieur à – 1,5, une nouvelle densitométrie osseuse sera réalisée six à douze mois plus tard. Si la perte osseuse est significative entre les deux examens, un traitement par biphosphonates est justifié. Pour les patientes sans antécédent fracturaire et recevant une dose inférieure à 7,5 mg par jour, une évaluation et une surveillance de la densité osseuse seront effectuées. Chez les femmes non ménopausées et les hommes, une mesure de la densité osseuse doit être réalisée. Les biphosphonates ne sont discutés qu'en cas de T-*score* inférieur à – 1,5, en association aux autres mesures systématiques. En cas de T-*score* supérieur à – 1,5, une nouvelle densitométrie osseuse sera réalisée après un an et le traitement par biphosphonates sera débuté en cas de perte osseuse [60]. Toutefois, il est important de signaler que les biphosphonates ont une très longue demi-vie et qu'il est préférable de les éviter chez les femmes jeunes en âge de procréer, afin d'éviter des passages, même tardifs, dans la circulation fœtale dont les conséquences éventuelles à long terme chez l'enfant sont encore assez mal connues.

Il est inutile de prescrire des antiacides en prévention des ulcères gastro-duodénaux, sauf antécédent personnel notable. Un simple pansement gastrique pourra être prescrit en cas d'épigastralgies. Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, l'intérêt du traitement préventif n'a pas été démontré, mais il est habituellement prescrit, du moins lorsque les doses de corticoïdes sont élevées, c'est-à-dire en début de traitement, lorsque la maladie est active et peut elle-même exposer à la survenue d'ulcères de stress.

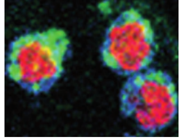
Il faut enfin signaler que les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients recevant une corticothérapie de 0,5 mg/kg par jour ou plus. Les vaccins tués ou recombinants ne posent en revanche pas de problème particulier, mais la corticothérapie en diminue un peu l'efficacité.

CONCLUSION

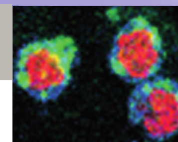
Par leurs propriétés multiples, notamment anti-inflammatoires, les corticoïdes ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies systémiques et/ou inflammatoires. Les corticoïdes sont cependant source d'effets indésirables potentiels qui doivent être prévenus dans la limite du possible. L'utilisation d'immunosuppresseurs à visée d'épargne cortison doit rapidement être envisagée si les doses de corticoïdes ne peuvent être rapidement diminuées, afin d'éviter ces complications, notamment osseuses, infectieuses et cardiovasculaires. Un bilan initial, en particulier à la recherche d'une infection évolutive ou latente, est indispensable avant d'autoriser leur prescription. La prescription raisonnée des corticoïdes par voie générale, pour une durée adaptée et non excessive, et un suivi régulier sont les seuls garants d'un minimum d'inconvénients liés à cette thérapie qui demeure encore souvent irremplaçable. La prescription de bolus de méthylprednisolone uniquement lors des poussées n'expose pas à tous les risques de la corticothérapie prolongée, mais en comporte tout de même certains, notamment celui d'hypertonie oculaire, de troubles neuropsychiques et de troubles cardiovasculaires.

Bibliographie

[1] Hillier SG. Diamonds are forever : the cortisone legacy. *J Endocrinol* 2007, *195* : 1-6.
[2] Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH *et al*. Adrenocortical hormone in arthritis : preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1949, *8* : 97-104.
[3] Adcock IM, Caramori G, Ito K. New insights into the molecular mechanisms of corticosteroids actions. *Curr Drug Targets* 2006, *7* : 649-660.
[4] Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005, *25* : 451-468.
[5] Fauci AS. Mechanisms of the immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticosteroids. *J Immunopharmacol* 1978, *1* : 1-25.
[6] Jusko WJ, Rose JQ. Monitoring prednisone and prednisolone. *Ther Drug Monit* 1980, *2* : 169-176.
[7] Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980 *68* : 224-230.
[8] Hoes JN, Jacobs JW, Boers M *et al*. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007, *66* : 1560-1567.
[9] Curtis JR, Kim Y, Bryant T *et al*. Osteoporosis in the home health care setting : A window of opportunity ? *Arthritis Rheum* 2006, *55* : 971-975.
[10] Humblot S, Weber JC, Korganow AS *et al.* Les lipomatoses induites par la corticothérapie. *Rev Méd Interne* 1997, *18* : 396-401.
[11] Jamali M, Zouhair K, El Ouazzani T *et al*. Lipomatose médiastinale précoce. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006, *133* : 257-259.
[12] Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment ? *Am J Med* 1986, *80* : 925-929.
[13] Fraser R, Davies DL, Connell JM. Hormones and hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989, *31* : 701-746.
[14] Williamson PM, Kelly JJ, Whitworth JA. Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol-induced hypertension in humans. *J Hypertens Suppl* 1996, *14* : S37-41.
[15] Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, *20* : 467-482.
[16] Stolz E, Klotzsch C, Schlachetzki F *et al*. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol* 2003, *49* : 247-248.
[17] Jouquan J, Mottier D, Cleuziou A *et al.* [Early cerebral vascular accidents in treated Horton's disease. Responsibility of the corticoid treatment ?] *Ann Méd Interne (Paris)* 1984, *135* : 526-529.
[18] Paccalin M, Amoura Z, Roblot P *et al*. Accidents vasculaires encéphaliques précoces après instauration d'une corticothérapie au cours de la maladie de Horton. *Rev Méd Interne* 2000, *21* : 550-554.
[19] Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT *et al*. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997, *48* : 1234-1238.
[20] Dion E, Cherin P. Apport de l'IRM musculaire dans les myopathies inflammatoires. *Rev Méd Interne* 2004, *25* : 435-441.
[21] Hatakenaka M, Soeda H, Okafuji T *et al.* Steroid myopathy : evaluation of fiber atrophy with T2 relaxation time — rabbit and human study. *Radiology* 2006, *238* : 650-657.
[22] Blanco I, Krahenbuhl S, Schlienger RG. Corticosteroid-associated tendinopathies : an analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Saf* 2005, *28* : 633-643.
[23] Seeger JD, West WA, Fife D *et al*. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, *15* : 784-792.
[24] Monk B, Cunliffe WJ, Layton AM *et al*. Acne induced by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1993, *18* : 148-150.
[25] Brodell RT, O'Brien MJ Jr. Topical corticosteroid-induced acne. Three treatment strategies to break the 'addiction' cycle. *Postgrad Med* 1999, *106* : 225-229.
[26] Hogan DJ, Rooney ME. Facial telangiectasia associated with long-term application of a topical corticosteroid to the scalp. *J Am Acad Dermatol* 1989, *20* : 1129-1230.
[27] Louis DS, Hankin FM, Eckenrode JF. Cutaneous atrophy after corticosteroid injection. *Am Fam Physician* 1986, *33* : 183-186.
[28] Jacobs MB. Local subcutaneous atrophy after corticosteroid injection. *Postgrad Med* 1986, *80* : 159-160.
[29] Goldman L, Abrams N, Goldman J. Linear hypopigmentation after digital intra-articular injection of corticosteroid. *Arch Dermatol* 1981, *117* : 605.
[30] Friedman SJ, Butler DF, Pittelkow MR. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988, *19* : 537-541.
[31] Canturk F, Canturk T, Aydin F *et al*. Cutaneous linear atrophy following intralesional corticosteroid injection in the treatment of tendonitis. *Cutis* 2004, *73* : 197-198.
[32] Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007 *19* : 370-375.
[33] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L *et al*. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000, *15* : 993-1000.
[34] Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB *et al*. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible : a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004, *63* : 940-944.
[35] Peel NF, Moore DJ, Barrington NA *et al*. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, *54* : 801-806.
[36] Mirzai R, Chang C, Greenspan A *et al*. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma* 1999 *36* : 77-95.
[37] Kisielinski K, Niedhart C, Schneider U *et al*. Osteonecrosis 15 years after femoral neck fracture and long-term low-dose inhaled corticosteroid therapy. *Joint Bone Spine* 2004, *71* : 237-239.
[38] Sakamoto M, Shimizu K, Iida S *et al*. Osteonecrosis of the femoral head : a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997, *79* : 213-219.
[39] Gebhard KL, Maibach HI. Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis. *Am J Clin Dermatol* 2001, *2* : 377-388.
[40] Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y *et al*. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues : corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 1997, *40* : 2055-2064.
[41] Borcsok I, Schairer HU, Sommer U *et al.* Glucocorticoids regulate the expression of the human osteoblastic endothelin A receptor gene. *J Exp Med* 1998, *188* : 1563-1573.
[42] Avioli LV. Glucocorticoid effects on statural growth. *Br J Rheumatol* 1993, *32 Suppl 2* : 27-30.
[43] Berezne A, Bono W, Guillevin L *et al*. Orientation diagnostique devant une lymphopénie. *Presse Méd* 2006, *35* : 895-902.
[44] Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. *J Pediatr* 1996, *129* : 898-903.
[45] Lahood N, Emerson SS, Kumar P *et al*. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993, *70* : 289-294.
[46] Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française pour la prise en charge de la tuberculose en France (Nice, France, 23 January 2004). *Rev Mal Respir* 2004, *21* : S3-104.
[47] Geffray L. Prévention des infections à virus varicelle-zona. *Méd Mal Infect* 1998, *28s* : 746-756.
[48] Messer J, Reitman D, Sacks HS *et al*. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983, *309* : 21-24.
[49] Poynard T. Critical study of gastroduodenal complications of corticotherapy. *Rev Prat* 1990, *40* : 553-555.
[50] Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer : a critical analysis. *J Chronic Dis* 1985, *38* : 457-468.
[51] Arsura EL. Corticosteroid-association perforation of colonic diverticula. *Arch Intern Med* 1990, *150* : 1337-1338.
[52] Boruchowicz A, Gallon P, Foissey D *et al.* Pancréatite aiguë associée à un traitement corticoïde au cours de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2003, *27* : 560-561.



[53] Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L *et al*. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960, *174* : 166-171.
[54] Debnath SC, Abomelha MS, Jawdat M *et al*. Ocular side effects of systemic steroid therapy in renal transplant patients. *Ann Ophthalmol* 1987, *19* : 435-437.
[55] Fournier C, Milot JA, Clermont MJ *et al*. The concept of corticosteroid cataractogenic factor revisited. *Can J Ophthalmol* 1990, *25* : 345-347.
[56] Skalka HW, Prchal JT. Presenile cataract formation and decreased activity of galactosemic enzymes. *Arch Ophthalmol* 1980, *98* : 269-273.
[57] Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma : a review of the literature. *Eye* 2006, *20* : 407-416.
[58] Steichen O, Chauveheid MP, Lidove O *et al*. Baisse de l'acuité visuelle chez une patiente traitée par corticoïdes pour maladie de Horton : choriorétinopathie séreuse centrale iatrogène. *Rev Méd Interne* 2006, *27* : 702-705.
[59] Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects : incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000, *22* : 111-122.
[60] Orcel P. Prise en charge de l'ostéoporose cortisonique. *Presse Méd* 2006, *35* : 1571-1577.



Chapitre 56

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

R. Jouenne, Ch. Pagnoux, L. Guillevin

Il existe aujourd'hui de nombreux immunosuppresseurs qui peuvent être utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires, systémiques et/ou auto-immunes, mais aussi pour le traitement de certaines uvéites ou atteintes inflammatoires oculaires, soit d'emblée en cas de forme grave ou si la maladie sous-jacente le nécessite, soit dans un second temps, en cas de corticodépendance et/ou d'échec des traitements locaux [1, 2]. Les corticoïdes, les interférons et les nouvelles biothérapies sont traités ailleurs dans cet ouvrage. Il faut cependant bien garder à l'esprit que tous ces traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont la plupart du temps prescrits en association aux corticoïdes, ce qui augmente aussi le risque de complications, en particulier infectieuses. Une coopération étroite entre ophtalmologistes, internistes et/ou rhumatologues (ou autres spécialistes de la maladie sous-jacente à l'origine de l'uvéite) est donc indispensable tout au long de la prise en charge de ces patients polymédicamentés.

Sont détaillés ci-après les mécanismes d'action et les modalités de prescription des principaux immunosuppresseurs, présentés en fonction de la fréquence de leur utilisation, plutôt que d'après l'ordre chronologique de leur développement (fig. 56-1). Les immunoglobulines polyvalentes, la thalidomide, la colchicine et l'hydroxychloroquine ne sont pas des immunosuppresseurs. Leurs mécanismes d'action sont variés et multiples et leurs influences sur le système immunitaire restent même assez mal connues. Pour ces raisons, ils sont regroupés dans ce chapitre sous l'appellation d'immunomodulateurs, qui demeure toutefois assez imprécise.

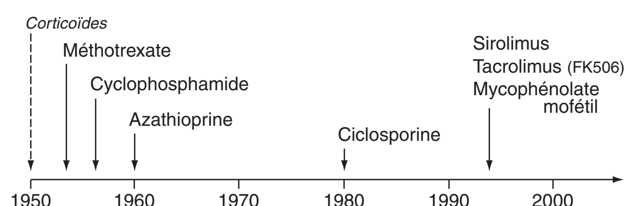


Fig. 56-1 ***Représentation chronologique de l'utilisation des principaux immunosuppresseurs chez l'homme.***

Immunosuppresseurs

Les principales caractéristiques et précautions d'emploi des immunosuppresseurs, détaillées ci-après, sont résumées dans le tableau 56-I.

Cyclophosphamide (*Endoxan*)

Le cyclophosphamide est une drogue de synthèse de la famille des alkylants, dérivée des moutardes azotées. Il est utilisé en médecine interne dans le traitement d'attaque des vascularites systémiques [3], de certaines néphropathies lupiques ou pneumopathies interstitielles associées à des maladies systémiques, comme la sclérodermie. Il a été employé dans le traitement des uvéites de la maladie de Behçet [4], d'uvéites réfractaires de causes variées [5] ou encore de choriorétinopathie de type *birdshot*.

Mode d'action

Les métabolites actifs du cyclophosphamide ont un effet intercalant sur l'ADN, créant ainsi des lésions non réparables entraînant l'apoptose des cellules en phase mitotique. Le cyclophosphamide agit sur les lymphocytes B et T (en particulier T $CD8^+$).

Modalités d'administration

Dans les pathologies systémiques et ophtalmiques, le cyclophosphamide est utilisé principalement par voie intraveineuse, sous forme de bolus à des doses de 0,6 g/m^2 à 0,7 g/m^2. La posologie des bolus est habituellement réduite à 0,5 g/m^2 en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé de plus de soixante-quinze ans. Le rythme d'administration de ces bolus est assez consensuel dans le traitement des vascularites systémiques : les trois premiers bolus sont effectués à quinze jours d'intervalle à la dose de 0,6 g/m^2 par bolus (J1-J14-J28) puis toutes les trois à quatre semaines à la dose à 0,7 g/m^2. Une fois la rémission obtenue (le plus souvent après six à neuf bolus), un relais par un autre immunosuppresseur, moins toxique, est en général proposé (le plus souvent azathioprine ou méthotrexate).

L'autre voie d'administration du cyclophosphamide est la voie orale, en une prise quotidienne unique à la posologie de 2 à 3 mg/kg par jour. Cette voie n'est en général utilisée qu'en seconde intention en cas de résistance aux bolus intraveineux, étant donné la plus

grande toxicité de la voie orale, expliquée par des doses cumulées qui sont rapidement plus élevées.

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité vésicale. — Elle est liée à certains de ses métabolites (l'acroléine), la toxicité vésicale du cyclophosphamide est bien connue. Elle peut se traduire par une cystite hémorragique aiguë (dysurie, hématurie, parfois hémorragie grave) [6] et, de manière plus tardive et en cas de dose cumulative importante, par la survenue d'un cancer de vessie. La dose cumulée maximale à ne pas dépasser pour éviter ce risque de cancer n'est pas connue avec précision. En pratique, il est préférable de ne pas dépasser la dose totale de 30 g à 35 g. Pour limiter le risque de cystite, les perfusions de cyclophosphamide, mais aussi la prise continue par voie orale, doivent être encadrées par une bonne hydratation, la prescription systématique d'un protecteur vésical, le mesna (*Uromitexan*), et le conseil d'uriner régulièrement afin d'éviter la stagnation de l'acroléine dans la vessie. Le mesna s'administre à la même dose que le cyclophosphamide, soit en doses fractionnées d'un tiers de la dose totale à H0, H4 et H8 en cas d'administration intraveineuse du cyclophosphamide (la dernière dose de mesna peut se faire par voir orale), soit en une prise unique deux à quatre heures après l'ingestion du cyclophosphamide en cas de prise orale quotidienne [7]. La prévention du cancer de vessie nécessite le calcul et la prise en compte régulière de la dose totale reçue de cyclophosphamide, ainsi qu'une surveillance de la cytologie urinaire, voire une cystoscopie au moindre doute.

Toxicité digestive. — Elle se manifeste surtout par des vomissements, qui doivent être prévenus par l'administration d'un antiémétique. Il peut aussi survenir des mucites.

Toxicité hématologique. — Le cyclophosphamide possède une toxicité hématologique, touchant essentiellement les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes. Il est donc nécessaire de vérifier la numération-formule sanguine au nadir, c'est-à-dire vers le dixième à douzième jour suivant le bolus de cyclophosphamide. À long terme, cette toxicité médullaire peut entraîner une myélodysplasie, voire une leucémie ou un lymphome [8, 9].

Toxicité gonadique. — La toxicité gonadique du cyclophosphamide est problématique pour les sujets jeunes. Une cryopréservation de sperme avant traitement doit être effectuée chez l'homme. La mise en place d'une contraception (orale ou par injections d'analogue de la *gonatropin-releasing hormone*) bloquant l'ovulation est indispensable chez la femme jeune afin de mettre ses ovaires au repos et à l'abri de l'action toxique du cyclophosphamide sur les cellules en division [10, 11]. Les techniques de cryopréservation ovarienne ne sont pas encore parfaitement au point et la congélation d'ovocytes ou d'embryon nécessite un conditionnement hormonal qui impose un délai rarement autorisé par l'activité de la maladie sous-jacente.

Autres. — Plus rares, aux doses utilisées dans le traitement des maladies systémiques, ont été décrites : cytolyse hépatique, alopécie transitoire, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, cardiotoxicité exceptionnelle et survenant chez des patients qui étaient en général insuffisants cardiaques sévères et connus, et allergie ou anaphylaxie, plus souvent liée à la prise de mesna qu'au cyclophosphamide lui-même.

Complications infectieuses. — Elles sont fréquentes, liées à son action immunosuppressive puissante. Des infections à pathogènes opportunistes comme la pneumocystose peuvent survenir en l'absence de prévention par le sulfaméthoxazole-triméthoprime (*Bactrim faible*, 1 cp. par jour), qui doit donc être systématique durant toute la durée du traitement par cyclophosphamide et durant les trois mois suivant son arrêt. En cas d'allergie au sulfaméthoxazole-triméthoprime, des aérosols de pentamidine (300 mg toutes les trois à quatre semaines) sont effectués. Les infections ou réactivations d'infection à virus herpétiques sont également fréquentes.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications du cyclophosphamide sont la grossesse et l'allaitement, une uropathie préexistante, une insuffisance médullaire sévère et l'allergie connue au cyclophosphamide.

SURVEILLANCE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le bilan préthérapeutique doit comporter un hémogramme, un ionogramme avec mesure de la créatininémie, un bilan hépatique, un dosage de β-HCG chez la femme en âge de procréer, un électrocardiogramme, un examen du sédiment et une cytobactériologie urinaires.

L'hydratation du patient doit être suffisante, mais non excessive, pour limiter la toxicité vésicale des métabolites du cyclophosphamide. La prescription de mesna, uroprotecteur, doit être systématique, à une dose équivalente de celle du cyclophosphamide intraveineux, réparti en trois prises à H0-H4-H8. L'hémogramme doit être contrôlé vers le dixième jour après chaque perfusion et avant chaque perfusion. La prévention de la pneumocystose pulmonaire doit être systématique durant toute la durée du traitement par cyclophosphamide et durant les trois mois suivant son arrêt : elle repose sur le sulfaméthoxazole-triméthoprime (*Bactrim faible*, 1 cp. par jour) ou, en cas d'allergie, sur les aérosols de pentamidine (300 mg toutes les trois à quatre semaines).

MÉTHOTREXATE (*MÉTHOTREXATE, NOVATREX, METOJECT*)

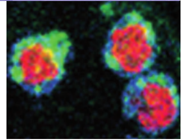
Le méthotrexate fait partie de la famille des antimétabolites, plus précisément des antifoliques. Il est utilisé depuis de nombreuses années en rhumatologie, en particulier dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde [12], en dermatologie et, à des doses plus fortes, en onco-hématologie. Le méthotrexate est utilisé en médecine interne dans le traitement d'entretien des vascularites systémiques, en particulier la maladie de Wegener ou la polyangéite microscopique [13], mais aussi dans le traitement des formes réfractaires ou corticodépendantes de maladie de Horton ou de sarcoïdose, à visée d'épargne cortisonique. En ophtalmologie, il est aussi employé comme traitement des formes réfractaires ou à rechutes d'uvéites ou à visée d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites de la maladie de Behçet ou de la sarcoïdose [14-16].

MODE D'ACTION

Le méthotrexate est un analogue structural de l'acide folique qui agit en bloquant la dihydrofolate réductase et, ainsi, la synthèse de la thymidine et donc de l'ADN durant la phase S des mitoses cellulaires. Il agit par ailleurs, même à faible dose, comme un anti-inflammatoire dont le mécanisme supposé est une accumulation d'adénosine qui se lie aux récepteurs A2 inhibant l'activité des polynucléaires [17].

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Le méthotrexate peut s'administrer sous différentes formes : orale, intramusculaire, sous-cutanée et, parfois, locale (voie intrathécale, notamment). L'administration par voie intraveineuse ou intrathécale



est principalement réservée aux patients d'onco-hématologie. Pour les maladies systémiques et dans les indications ophtalmologiques, le méthotrexate est pris de manière hebdomadaire en une prise unique, à une posologie variant de 7,5 mg à 25 mg (de l'ordre de 0,3 mg/kg par semaine). La voie orale est habituellement privilégiée. La voie intramusculaire ou sous-cutanée est choisie en cas de mauvaise tolérance digestive ou de problème d'absorption de la forme orale. Le traitement peut être débuté à des doses plus faibles (de 7,5 mg à 15 mg par semaine) avec une augmentation de 2,5 mg de la dose hebdomadaire toutes les une ou deux semaines, jusqu'à obtention de la dose optimale désirée, pour en améliorer la tolérance et s'assurer de l'absence de toxicité immédiate. L'efficacité du méthotrexate n'étant pas immédiate — il faut compter un minimum de quatre à six semaines à pleine dose pour juger des premiers résultats sur la maladie —, l'augmentation progressive des doses fait cependant courir le risque d'une reprise évolutive précoce de la maladie ayant justifié sa prescription. Des doses plus importantes, allant jusqu'à 40 mg par semaine de méthotrexate, sont employées dans le traitement de certaines maladies systémiques, comme la dermatomyosite ou la polymyosite.

EFFETS SECONDAIRES

Toxicité digestive. — La toxicité digestive du méthotrexate est fréquente mais la plupart du temps mineure, à type de nausées, de douleurs abdominales ou, plus rarement, de diarrhées ou de vomissements. En cas d'intolérance majeure, il peut être intéressant d'administrer le méthotrexate par voie musculaire ou sous-cutanée (*Methoject*). La toxicité muqueuse est davantage liée à la dose administrée et peut se manifester par une stomatite et/ou une mucite, voire des érosions muqueuses diverses, responsables d'œsophagite ou de diarrhées.

Toxicité hématologique. — Pouvant survenir même à faible dose, la toxicité hématologique du méthotrexate se traduit par une macrocytose, sans importance clinique, une leuco-neutropénie, une thrombopénie ou, de manière exceptionnelle, par une aplasie médullaire. Cette toxicité est majorée par la prescription simultanée de certains autres médicaments, en particulier les sulfamides comme le sulfaméthoxazole-triméthoprime, dont l'association est donc déconseillée. Une supplémentation systématique en acide folique permet de réduire la toxicité hématologique et muqueuse du méthotrexate.

Toxicité pulmonaire. — Classique mais rare, elle se manifeste par une dyspnée fébrile avec une pneumopathie interstitielle radiologique et impose l'arrêt du méthotrexate et, parfois, le recours à une courte corticothérapie. Elle est immunoallergique et non liée à la dose cumulative reçue [18].

Toxicité hépatique. — Elle peut survenir en début de traitement, selon un mécanisme immunoallergique, mais aussi en cas de dose reçue cumulée importante, avec un seuil à risque aux alentours de 1,5 g. Elle se manifeste par une hépatite cytolytique (significative au-delà de deux fois la valeur normale des transaminases) et peut au maximum entraîner une véritable fibrose hépatique avec cirrhose [19, 20].

Complications infectieuses. — Comme avec tous les immunosuppresseurs, elles sont fréquentes, surtout virales (zona, cytomégalovirus...) ou opportunistes (pneumocystose pulmonaire si le taux de lymphocytes T $CD4^+$ est inférieur à 250 cellules/mm^3), d'autant que les patients reçoivent habituellement une corticothérapie concomitante [21].

Autres. — D'autres effets secondaires ont été décrits : toxicité cutanée (alopécie, urticaire, hyperpigmentation), céphalées, dysgueusie, asthénie. Les toxicités du méthotrexate semblent plus importantes chez les patients insuffisants rénaux, en raison d'une accumulation de la drogue et de ses métabolites. Le méthotrexate est potentiellement tératogène, mais il ne semble pas avoir de toxicité gonadique et n'entraîne donc pas de stérilité. Il n'est pas non plus considéré, par opposition à la plupart des autres immunosuppresseurs, comme majorant le risque néoplasique à long terme. Son emploi expose tout de même à un risque accru de myélodysplasie en cas de prescription prolongée (au-delà de quatre à cinq ans) et à fortes doses.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications du méthotrexate sont la grossesse, l'absence de contraception efficace, l'existence d'une maladie hépatique évolutive et/ou pulmonaire sous-jacente(s) — l'insuffisance respiratoire chronique est une contre-indication relative, car la toxicité pulmonaire du méthotrexate est immunoallergique et non cumulative —, l'insuffisance rénale sévère, l'infection par le VIH et l'existence d'une anomalie hématologique sous-jacente préalable.

SURVEILLANCE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La prescription d'acide folique (ou folinique) est systématique en cas de prise de méthotrexate, pour en limiter la toxicité hématologique et la toxicité sur les muqueuses digestives, en respectant un schéma chronologique bien précis. On peut proposer soit la prise de 5 mg d'acide folique (*Spéciafoldine*) tous les jours de la semaine sauf le jour de la prise du méthotrexate, soit la prise d'une dose hebdomadaire d'acide folique équivalente à celle du méthotrexate quarante-huit heures après la prise du méthotrexate [22]. Il ne faut pas associer le méthotrexate à la ciclosporine et il est déconseillé de l'associer au sulfaméthoxazole-triméthoprime en raison de la majoration réciproque de leurs toxicités, en particulier hématologique. La prévention de la pneumocystose chez les patients recevant du méthotrexate reposera si nécessaire — taux de lymphocytes T $CD4^+$ inférieur à 250 cellules/mm^3 et/ou durant les trois mois suivant l'arrêt d'un traitement par cyclophosphamide — sur les aérosols de pentamidine (300 mg toutes les trois à quatre semaines).

Le bilan préthérapeutique doit s'assurer de la normalité de l'hémogramme, de la fonction rénale, du bilan hépatique, de l'absence d'anomalie sur la radiographie de thorax et de la négativité des β-HCG chez la femme jeune, ainsi que de l'absence d'éventuelles contre-indications, en particulier une hépatopathie préexistante ou une pathologie pulmonaire sous-jacente devant faire rediscuter le traitement.

Il est ensuite recommandé de surveiller le bilan biologique avec un hémogramme hebdomadaire pendant les trois premiers mois, puis mensuel, et une mesure mensuelle des taux sanguins d'urée, de créatinine, d'albumine, de transaminases et de bilirubine.

■ AZATHIOPRINE (*IMUREL*)

MODE D'ACTION ET MÉTABOLISME

L'azathioprine est un antimétabolite. Il inhibe la synthèse des purines (guanine et adénine) et bloque ainsi la réplication de l'ADN et de l'ARN, et donc les divisions cellulaires, en particulier celles des lymphocytes B et, à un moindre degré, celles des lymphocytes T [23]. Après administration par voie orale, il est rapidement absorbé puis métabolisé par des glutathion S-transférases en 6-mercaptopurine. Ce dernier métabolite est lui-même ensuite transformé par trois voies enzymatiques différentes et compétitives, dont deux aboutissent à des composés inactifs (voie de la xanthine oxydase et de la thiopurine méthyltransférase) et une qui aboutit aux méthyl-6-mercaptopurine et 6-thioguanine nucléotides, actifs (fig. 56-2). Les métabolites actifs de l'azathioprine inhibent égale-

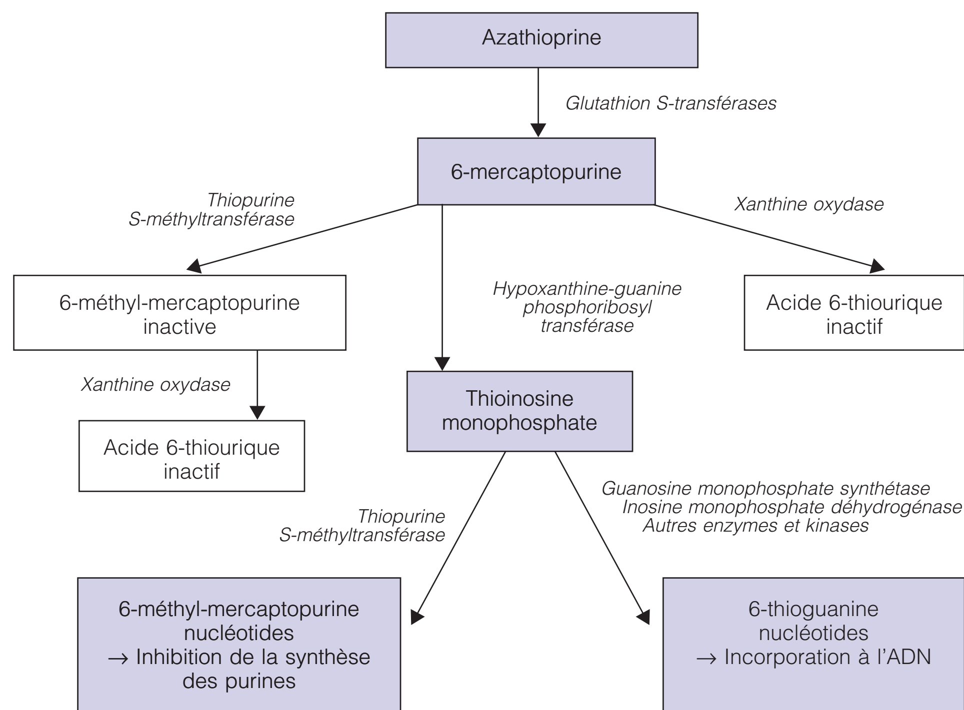


Fig. 56-2 ***Voies du catabolisme de l'azathioprine.***

ment la voie de signalisation du CD28, impliquée dans l'activation des lymphocytes T [24].

Un déficit en thiopurine méthyltransférase, héréditaire ou lié à la prise de certains médicaments (olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine), ou l'inhibition de la xanthine oxydase, en particulier par des médicaments comme l'allopurinol (*Zyloric*), entraîne un excès de synthèse de 6-thioguanine nucléotides par renforcement des autres voies enzymatiques, avec un risque d'accumulation et donc de toxicité accrue. L'activité de la thiopurine méthyltransférase est déterminée génétiquement et une étude de son polymorphisme peut être réalisée avant de débuter le traitement par azathioprine ou avant d'en majorer la dose si l'on pense que cela peut être utile pour obtenir une meilleure réponse clinique [25, 26]. On estime entre 2 % et 20 % le pourcentage de sujets ayant une activité génétiquement basse de cette enzyme dans la population générale [27-31]. Le dosage des 6-thioguanine nucléotides est également possible, mais n'est réalisé que dans très peu de laboratoires. La place exacte de l'étude systématique des polymorphismes de la thiopurine méthyltransférase avant la mise en route du traitement par azathioprine reste à définir [32-38]. En pratique, à l'heure actuelle, la fréquence des effets indésirables graves est très inférieure à 20 % et c'est surtout la surveillance régulière biologique des patients sous azathioprine qui prime (numération-formule sanguine, ionogramme, créatinine sérique, bilan hépatique complet) pour dépister une éventuelle toxicité, en particulier hépatique et/ou hématologique. On évitera enfin de prescrire l'azathioprine aux rares patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan, chez qui le déficit constitutif en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ne permettra pas d'aboutir aux dérivés métaboliques actifs.

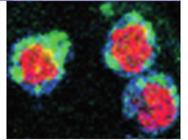
INDICATIONS

Les indications de l'azathioprine selon son AMM sont la prévention du rejet de greffe d'organe, en association avec des corticoïdes ou d'autres agents immunodépresseurs, et le traitement des maladies systémiques dans leurs formes graves, en cas d'intolérance aux corticoïdes, de corticodépendance ou de réponse thérapeutique jugée insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. Il s'agit en particulier du lupus érythémateux systémique, de la polyarthrite rhumatoïde grave, de l'hépatite auto-immune (à l'exclusion des cas associés à une infection virale), du purpura thrombopénique idiopathique, de l'anémie hémolytique auto-immune, de la dermatomyosite, de la polymyosite, des vascularites systémiques (à l'exception des vascularites secondaires à une infection virale), notamment la maladie de Behçet qui est une vascularite, du pemphigus, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Il n'y a donc pas d'indication ophtalmologique explicite, mais l'azathioprine a été utilisé dans le traitement des uvéites de la maladie de Behçet [39], des uvéites idiopathique réfractaires [40], de la choroïdite serpigineuse [41-43], de la choriorétinopathie de type *birdshot* [44, 45] et de l'uvéoméningite de Vogt-Harada-Koyanagi [46].

POSOLOGIE

La dose usuelle est de 2 mg/kg par jour en une ou deux prise(s) quotidienne(s), par voie orale, de préférence au cours d'un repas afin d'en améliorer la tolérance digestive. Dans certains cas et pour certains auteurs, la dose peut être augmentée à 3 mg/kg par jour si la réponse thérapeutique est jugée insuffisante, ce qui entraîne aussi une majoration du risque d'effets indésirables. Après un certain délai, de l'ordre de douze à dix-huit mois en moyenne, la dose d'azathioprine peut être progressivement diminuée jusqu'à 50 mg ou 100 mg par jour, avant son interruption définitive. La durée moyenne du traitement est évidemment adaptée en fonction de la réponse obtenue et de la maladie sous-jacente. Elle ne doit pas être inférieure à dix-huit mois, mais la durée optimale n'est pas déterminée dans la plupart des pathologies. Il ne paraît pas raisonnable de dépasser quatre ans de traitement en raison,



notamment, des risques de tumeurs ou d'hémopathies favorisées par toute immunosuppression prolongée.

EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance de l'azathioprine est le plus souvent excellente. L'un des effets indésirables les plus fréquents est l'intolérance digestive (nausées, vomissements, plus rarement diarrhées), qui pousse parfois le patient à arrêter rapidement le traitement. La prise de l'azathioprine au milieu d'un repas peut limiter ce risque.

Les autres effets indésirables fréquents sont relativement bénins et habituellement réversibles à l'arrêt de l'azathioprine ou après diminution de la dose prescrite. Il s'agit notamment d'infections (infections virales, mycosiques, bactériennes), de perturbations de la numération-formule sanguine (macrocytose très fréquente et totalement bénigne, mais aussi anémie, leucopénie, thrombopénie), de perturbations hépato-bilio-pancréatiques (hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte, ictère, exceptionnellement tableaux d'hypertension portale liée à une maladie veino-occlusive, péliose hépatique et/ou hyperplasie nodulaire régénérative, pancréatite). Des réactions d'hypersensibilité (hyperthermie, hypotension, vomissements, éruption voire vascularite cutanée, arthralgies, altérations de la fonction rénale et hépatique, pneumopathie interstitielle), régressant généralement à l'arrêt du traitement, ont été rapportées à quelques occasions [47, 48]. Des symptômes plus mineurs et moins spécifiques, plus souvent liés aux autres médicaments pris par le patient ou à la maladie, ont aussi été décrits (alopécie, asthénie, arthralgies, myalgies...).

Comme avec la plupart des immunosuppresseurs, des complications carcinologiques peuvent survenir si la durée du traitement a été très prolongée ou en cas d'antécédents carcinologiques personnels. Le risque exact est difficile à estimer mais il reste relativement faible et bien moindre qu'avec le cyclophosphamide oral en continu ou le chloraminophène. Il s'agit principalement de cancers cutanés (carcinome épidermoïde surtout, mais aussi parfois mélanome) ou d'hémopathies (myélodysplasie, lymphome non hodgkiniens ou, plus rarement, leucémie aiguë ou chronique).

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications de l'azathioprine sont :

– l'allaitement, car la 6-mercaptopurine est retrouvée dans le colostrum et le lait maternel ;

– l'hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine ou à l'un des composants du médicament ;

– la prise concomitante d'allopurinol (si l'allopurinol ne peut pas être interrompu, il faudra prescrire un autre immunosuppresseur que l'azathioprine).

En revanche, l'azathioprine est le seul immunosuppresseur — ainsi que la ciclosporine, mais qui est moins maniable et comporte davantage de risque d'effets secondaires pour la mère — qui peut être pris ou poursuivi sans problème particulier durant toute la durée de la grossesse.

SURVEILLANCE, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET AUTRES REMARQUES

Une surveillance hebdomadaire ou au moins toutes les deux semaines de l'hémogramme et du bilan hépatique s'impose au cours des trois premiers mois de traitement. Cette surveillance sera ensuite maintenue sur un rythme trimestriel. Le traitement devra être interrompu ou la posologie de l'azathioprine diminuée si une toxicité hépatique ou hématologique apparaît.

Les patients doivent être prévenus du risque d'infections. Ceux ayant un taux de lymphocytes T $CD4^+$ inférieur à 250 cellules/mm^3 doivent recevoir une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole 400 mg/triméthoprime 80 mg ; *Bactrim faible* 1 cp. par jour) ou aérosols de pentamidine en cas d'allergie (300 mg toutes les trois à quatre semaines) ou atovaquone (*Wellvone*, 750 mg deux fois par jour, par voie orale) par défaut. Les vaccinations usuelles (à base de vaccin recombinant ou tué) doivent être à jour et peuvent être réalisées sans risque, en particulier le vaccin contre la grippe. Les vaccins vivants sont en revanche tous déconseillés, en particulier le vaccin contre la fièvre jaune qui est contre-indiqué, comme avec tous les immunosuppresseurs.

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (*CELLCEPT*), MYCOPHÉNOLATE SODIQUE (*MYFORTIC*)

Le mycophénolate mofétil est dérivé des produits de fermentation de différentes espèces de *Penicillium*. Il est employé essentiellement en prévention du rejet de greffe rénale [49, 50] ou d'autres organes solides, mais aussi dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques. Il a aussi été employé, avec des résultats qui restent à confirmer, dans le traitement des myosites inflammatoires [51], de la fibrose pulmonaire secondaire à certaines maladies systémiques ou en traitement d'entretien de quelques vascularites systémiques, comme la maladie de Wegener [52]. En ophtalmologie, il a été utilisé avec quelques succès dans le traitement des uvéites [53-57], mais aussi de la choriorétinopathie de type *birdshot* [55] et des sclérites idiopathiques [56, 58].

MODE D'ACTION

Le mycophénolate mofétil (*Cellcept*) est une prodrogue qui est transformée après hydrolyse hépatique en molécule active, l'acide mycophénolique, qui inhibe de manière réversible et spécifique l'inosine monophosphate déshydrogénase, bloquant ainsi la synthèse des nucléotides puriques à base de guanine, comme l'azathioprine. Le mycophénolate sodique (*Myfortic*) est également transformé en acide mycophénolique, mais aurait une meilleure tolérance digestive. Il agit principalement en inhibant la prolifération des lymphocytes T et B [59]. Il a également des propriétés anti-inflammatoires, liées à une inhibition de la fixation du mannose sur les glycoprotéines comme les molécules d'adhérence leucocytaires et endothéliales.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Le mycophénolate mofétil s'administre par voie orale à la posologie de 2 g par jour, en deux prises, avec la possibilité d'augmenter la dose à 3 g par jour en cas de réponse incomplète. Le mycophénolate sodique s'administre à la dose de 1 440 mg par jour, en deux prises, ce qui équivaut à 2 g par jour de mycophénolate mofétil. Il est possible de réaliser des dosages d'acide mycophénolique, en mesurant son taux sanguin à plusieurs instants après administration orale (mesure de l'aire sous la courbe). En pratique, ce dosage peut être proposé en cas de réponse clinique insuffisante, pour s'assurer de l'absorption adéquate du traitement et avant une augmentation éventuelle de la dose de mycophénolate mofétil. Les dosages avec le mycophénolate sodique sont moins fiables, en raison d'un double passage entéro-hépatique.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires digestifs. — Ils sont fréquents avec le mycophénolate mofétil, à type essentiellement de diarrhées, parfois accompagnées de nausées et/ou de vomissements. Le mycophénolate sodique en entraîne un peu moins souvent. Certaines équipes

débutent le traitement à la dose de 1 g à 1,5 g par jour la première semaine, puis augmentent de 500 mg chaque semaine jusqu'à 2 g par jour, pour habituer l'organisme et réduire ce risque de diarrhées, parfois abondantes. Plus rarement peuvent survenir des ulcères gastroduodénaux ou des hémorragies digestives.

Toxicité hématologique. — Une toxicité hématologique est possible, avec leuco-neutropénie et/ou lymphopénie. Des cas d'érythroblastopénie réversible à l'arrêt du traitement ont été décrits [60].

Complications infectieuses. — Comme avec tous les immunosuppresseurs, il existe un risque accru d'infection, en particulier à opportunistes (candidose, cytomégalovirus, zona).

Autres. — Des manifestations générales peuvent survenir comme une asthénie, un syndrome pseudogrippal, des arthralgies. Des cas d'hypersensibilité ou d'hépatite médicamenteuse ont été décrits, mais qui restent rares. Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique sont tératogènes et nécessitent une contraception efficace chez les patientes en âge de procréer. Il existe par ailleurs un risque de lymphome en cas de traitement prolongé, ainsi qu'une augmentation d'incidence des tumeurs cutanées.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications du mycophénolate mofétil ou sodique sont la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité à l'acide mycophénolique.

SURVEILLANCE, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET AUTRES REMARQUES

Avant d'instaurer un traitement par mycophénolate mofétil ou sodique, il convient de vérifier l'hémogramme, le bilan hépatique et d'avoir une évaluation de la fonction rénale, ainsi qu'un dosage de β-HCG chez la femme jeune.

Une surveillance de l'hémogramme, de la créatinine et des enzymes hépatiques est nécessaire en cours de traitement, hebdomadaire initialement, pouvant ensuite être espacée à un rythme mensuel au bout de deux à trois mois de traitement.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués comme avec tout immunosuppresseur.

CICLOSPORINE (*SANDIMMUN*, *NÉORAL*)

La ciclosporine (ou cyclosporine A) est un peptide cyclique de onze acides aminés synthétisé par un champignon, le *Tolypocladium inflatum*. Les propriétés immunosuppressives de cette molécule ont été découvertes dans les années soixante-dix et ont tout d'abord été utilisées chez l'homme dans la prévention du rejet de greffe d'organe, tout d'abord hépatique puis rénale. La ciclosporine a ensuite été utilisée dans le traitement de certaines maladies systémiques et des uvéites. Son action s'exerce surtout sur les lymphocytes T, notamment T effecteurs $CD4^+$, dont elle réduit l'activation. Elle agit après s'être complexée avec la cyclophiline par inhibition de la calcineurine, protéine phosphatase activatrice de la transcription du gène de l'IL-2 [61, 62].

Les nombreux effets indésirables potentiels de la ciclosporine (néphrotoxicité, hyperkaliémie, hypertension artérielle, hypertrophie gingivale, hirsutisme, acroparesthésies, tremblements des extrémités, troubles digestifs liés à la présence d'huile de ricin dans le *Néoral* ou de sorbitol et de fructose dans le *Sandimmun*, hépatite cholestatique, hyperuricémie, risque infectieux, risque de cancer cutané ou d'hémopathie en cas de prescription prolongée…), ses interactions médicamenteuses nombreuses (contre-indiquant la prise concomitante de millepertuis, stiripentol, bosentan ou rosuvastatine, et imposant une vigilance en cas de prise associée de médicaments néphrotoxiques ou hyperkaliémiants) et sa fourchette de concentrations sanguines thérapeutiques relativement étroite en ont réduit l'utilisation aujourd'hui [63-66].

Elle peut cependant être utilisée chez les patients atteints d'uvéite réfractaire aux autres traitements, en particulier lorsqu'elle est liée à une maladie de Behçet [67-69], ou parmi les premières lignes de traitement dans certaines indications et selon les habitudes du prescripteur, notamment la choriorétinopathie de type *birdshot* [1, 44, 70-72]. Quelques études récentes ont toutefois suggéré que l'utilisation de la ciclosporine chez les patients atteints de maladie de Behçet était associée à une survenue ultérieure plus fréquente d'atteintes neurologiques centrales [73]. Les indications ophtalmologiques exactes de l'AMM de la ciclosporine sont les uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères, menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie.

La dose usuelle dans les indications ophtalmologiques est de 5 mg/kg par jour par voie orale, répartie en deux prises, mais elle peut être moindre (entre 2,5 mg/kg et 5 mg/kg par jour) pour commencer. L'absorption intestinale étant assez variable d'un individu à l'autre, il est recommandé ensuite de doser la ciclosporine dans le sang total afin d'en adapter les doses si besoin. Les concentrations sanguines résiduelles doivent se situer entre 200 µg/l et 400 µg/l (premier dosage effectué au bout de trois à cinq jours, puis une fois par mois pendant un an, puis tous les trois mois). Le passage intraoculaire n'est pas parfaitement connu, mais les concentrations lacrymales avoisinent les concentrations sanguines [74]. Des systèmes d'implants intraoculaires ou d'injections intraoculaires de ciclosporine (ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine) contenue dans des microsphères ont été essayés dans des modèles animaux d'uvéite avec des résultats encourageants [75-78].

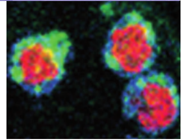
CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications de la ciclosporine sont une hypersensibilité connue à la ciclosporine ou à l'un de ses excipients, les infections non ou mal contrôlées, l'insuffisance rénale évoluée, l'hypertension artérielle sévère et mal équilibrée et les antécédents d'affections malignes ou une affection maligne évolutive. La ciclosporine n'est pas tératogène et peut donc, si nécessité absolue, être maintenue durant la grossesse. Sa poursuite n'est pas conseillée chez la femme allaitante, mais le passage dans le lait maternel est très faible (moins de 1 % de la dose maternelle) et il ne semble pas responsable de problème chez l'enfant à d'aussi infimes concentrations [79, 80]. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués, comme avec tous les immunosuppresseurs.

TACROLIMUS (*PROGRAF*, *ADVAGRAF*), SIROLIMUS (*RAPAMUNE*)

Le tacrolimus (FK506, ou fujimycine) est un macrolide synthétisé par un champignon isolé des sols japonais, le *Streptomyces tsukubaensis*, tandis que le sirolimus (ou rapamycine) est synthétisé par le *Streptomyces hygroscopicus*, découvert dans les terres sablonneuses de l'île de Pâques, aussi dénommée Rapa nui.

Ces deux molécules ont une même consonance phonétique, mais leurs modes d'action diffèrent un peu [81-84]. Le tacrolimus est, comme la ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine et donc de la production d'IL-2 et de l'activation des lymphocytes T, mais d'une manière dix à cent fois plus puissante que la ciclosporine. Il agit après s'être associé à l'immunophiline FKBP-12 (FK-*binding protein* 12, ou FK-506 *binding protein*) et non à la cyclophiline, qui est spécifique de la ciclosporine. Le sirolimus agit lui aussi en s'associant à la FKBP12, mais il inhibe la *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), aussi dénommée FRAP pour *FKBP-Rapamycin-*



Associated Protein, ou RAFT pour *Rapamycin and FKBP Target*, qui est un facteur d'activation lymphocytaire T et B. L'action du sirolimus utilise donc une autre voie que celle de l'inhibition de la synthèse d'IL-2.

Après des résultats positifs chez l'animal [85-87], le tacrolimus a été utilisé dans le traitement des uvéites de différentes causes, idiopathiques mais aussi liées à la maladie de Behçet, avec une efficacité comparable à la ciclosporine et peut-être un peu moins d'effets secondaires [88-93]. L'expérience avec le sirolimus est plus restreinte [94]. Comme pour la ciclosporine, des essais de traitement intraoculaire ou en topique avec le tacrolimus ont été menés dans des modèles animaux d'uvéite, avec des résultats encourageants [95-97].

Le tacrolimus est administré par voie orale à la dose usuelle de 0,03 mg/kg à 0,1 mg/kg par jour, voire un peu plus (maximum 0,3 mg/kg par jour). Le sirolimus est prescrit en débutant par une dose de charge de 6 mg le premier jour, puis à la dose de 2 mg à 4 mg, progressivement augmentée jusqu'à 6 mg à 12 mg par jour, en fonction des taux sanguins mesurés toutes les semaines jusqu'à obtention d'un équilibre et d'une réponse clinique satisfaisante.

L'absorption de ces deux molécules est variable et modifiée par l'alimentation. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Des dosages sanguins de leurs concentrations résiduelles sont donc nécessaires afin de s'assurer d'être bien en dessous du seuil considéré comme toxique — il n'y a, en revanche, pas de seuil inférieur d'efficacité clairement établi. La concentration résiduelle de tacrolimus dans le sang total doit être comprise entre 5 ng/ml et 20 ng/ml, celle du sirolimus entre 4 ng/ml et 12 ng/ml (dosage chromatographique).

EFFETS INDÉSIRABLES

De très nombreux effets indésirables ont été décrits avec ces molécules. Les plus fréquents sont des céphalées, des tremblements, des paresthésies des extrémités, une thrombopénie, une anémie, une hypophosphatémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, une hyperglycémie voire un diabète, des douleurs abdominales, des œdèmes périphériques (parfois en rapport avec une thrombose veineuse profonde), des arthralgies, une acné, de la diarrhée et/ou des perturbations du bilan hépatique. Le tacrolimus peut causer une hyperkaliémie, comme la ciclosporine, alors que le sirolimus favorise l'hypokaliémie. Il existe un risque de toxicité rénale et d'hypertension artérielle, en particulier avec le tacrolimus, mais moins souvent qu'avec la ciclosporine, et un risque d'infections, en particulier urinaires pour le sirolimus. Le tacrolimus peut aussi causer, plus spécifiquement, des problèmes cardiaques (coronaropathie ischémique, troubles du rythme ventriculaires), des coagulopathies, une vision trouble, des acouphènes, des manifestations pulmonaires (dyspnée, épanchement pleural), des hémorragies digestives. Le sirolimus peut aussi occasionnellement provoquer un purpura thrombotique thrombocytopénique, ou syndrome hémolytique et urémique. Le risque d'induction de cancers cutanés ou de syndrome lymphoprolifératif existe avec ces deux traitements, comme avec les autres immunosuppresseurs pris au long cours.

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ainsi qu'aux macrolides pour le tacrolimus. Les autres contre-indications sont plus relatives qu'avec la ciclosporine (insuffisance rénale, hypertension artérielle).

Le tacrolimus peut être poursuivi en cas de grossesse s'il est indispensable. Le passage dans le lait maternel est inférieur à 1 % de la dose maternelle et représente donc un risque faible pour l'enfant, mais il reste préférable d'éviter d'allaiter avec ce traitement. Les données concernant le sirolimus sont très peu nombreuses, contre-indiquant donc par précaution son emploi en cas de grossesse et d'allaitement.

CHLORAMBUCIL (*CHLORAMINOPHÈNE*)

Le chlorambucil est un agent alkylant, dérivé des moutardes azotées comme le cyclophosphamide, utilisé pour la première fois chez l'homme au début des années cinquante pour le traitement d'hémopathies malignes, notamment des lymphomes. D'un point de vue immunologique, il agit principalement sur les lymphocytes B. Il a ensuite été employé dans le traitement de certaines maladies inflammatoires systémiques et glomérulopathies chroniques.

Même si sa toxicité à court terme est un peu moins importante que celle du cyclophosphamide, le chlorambucil induit une hypofertilité et, surtout, son emploi prolongé est associé à une augmentation bien plus marquée et qui n'est plus acceptable aujourd'hui de risque de cancers cutanés et, surtout, de leucémie aiguë [98-102] : 4 % à 13 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant reçu ce traitement de manière prolongée ont développé une hémopathie maligne secondaire [103] — taux bien plus élevé qu'avec tous les autres immunosuppresseurs. La dose cumulée et la durée de traitement au-delà desquelles ce risque de cancer devient très important ne sont pas bien déterminées (aux environ de 1 g et douze mois, respectivement). Il n'est donc guère plus utilisé aujourd'hui en dehors de quelques indications hématologiques restreintes.

Il a été employé en ophtalmologie dès 1970 pour le traitement des atteintes oculaires de la maladie de Behçet [104-110], puis dans d'autres formes d'uvéites résistantes ou à rechute [111-114], avec des résultats intéressants (taux de réponse supérieur à 65 %), ainsi que pour le traitement de l'ophtalmie sympathique, de sclérites d'origines diverses, de l'uvéoméningite de Vogt-Harada-Koyanagi ou de la rétinopathie auto-immune [112, 113, 115-118].

Il est administré par voie orale, à la dose usuelle de 0,1 mg/kg à 0,2 mg/kg par jour, soit 7 mg à 14 mg par jour, en une seule prise le matin à jeun. Les doses peuvent être augmentées en fonction de la réponse clinique. Pour certains auteurs, la dose peut être augmentée *ad libitum* (jusqu'à 20 mg par jour) tant que le taux de leucocytes est supérieur à 3 500 cellules/mm^3. Une surveillance biologique hebdomadaire (numération-formule sanguine, ionogramme, créatinine) est indispensable en début de traitement, puis un peu moins souvent lorsque la dose est stabilisée, au minimum tous les un ou deux mois.

Outre la myélosuppression (anémie, thrombopénie, etc.), les risques infectieux (en particulier viral), de stérilité, d'aménorrhée secondaire et de cancers ou hémopathies secondaires, le chlorambucil peut entraîner des éruptions cutanées, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une myélofibrose, une hyperuricémie ou une fibrose pulmonaire. Il n'est pas supposé avoir de toxicité vésicale, contrairement au cyclophosphamide, mais des cancers de vessie ont tout de même été décrits.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorambucil est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante et en cas d'allergie connue au chlorambucil ou à ses excipients.

Tableau 56-I – Tableau récapitulatif des principales caractéristiques, modalités d'administration et précautions d'emploi des immunosuppresseurs.

	Cyclophosphamide	Méthotrexate	Azathioprine	Mycophénolate mofétil/sodique	Ciclosporine	Tacrolimus/Sirolimus	Chlorambucil
Mode d'action	Alkylant Création de liaison covalente au niveau de l'ADN Blocage des mitoses cellulaires	Antimétabolite Analogue structural de l'acide folique, inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase bloquant la synthèse de la thymidine et de l'ADN Inhibiteur de la thymidylate synthétase	Antimétabolite Inhibition de la synthèse des purines (guanine et adénine) Blocage de la réplication de l'ADN et de l'ARN, et donc des divisions cellulaires lymphocytaires B surtout, et T Inhibition de la voie de signalisation du CD28	Antimétabolite Inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase Inhibe la prolifération lymphocytaire B et T	Inhibition de la calcineurine, protéine phosphatase activatrice de la transcription du gène de l'IL-2, après association avec la cyclophiline Agit principalement sur les lymphocytes T, notamment T $CD4^+$, dont elle réduit l'activation	Tacrolimus : inhibiteur de la calcineurine, comme la ciclopsporine (après association à l'immunophiline FKBP-12) Sirolimus : inhibition de mTOR, facteur d'activation lymphocytaire T et B (après association à l'immunophiline FKBP-12), sans action sur la synthèse d'IL-2	Alkylant, dérivé des moutardes azotés Agit principalement sur les lymphocytes B
Dose usuelle, voie d'administration	Voie parentérale : bolus à la dose de 0,5 à 0,7 g/m^2 à J1, J14, J28 puis toutes les 3 à 4 semaines (en moyenne 6 à 9 bolus nécessaires) Voie orale (en seconde ligne seulement) : 2 mg/kg/j en 1 prise quotidienne	Voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire (également IV à fortes doses ou intrathécale en hématologie ; expérience très limitée en intraoculaire [119]) 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine en une prise (dose variant de 5 à 25 mg/semaines en moyenne ; jusqu'à 40 mg/semaine dans certaines indications comme la polymyosite)	Voie orale 2 mg/kg/j en 1 ou 2 prise(s) quotidienne(s) Possibilité pour certains auteurs d'augmenter à 3 mg/kg/j, en cas de réponse thérapeutique insuffisante	Voie orale Mycophénolate mofétil : 2 à 3 g par jour en 2 à 3 prises Mycophénolate sodique : 720 mg deux fois par jour (soit 1 440 mg par jour)	Voie orale 5 mg/kg/j, répartie en 2 prises Concentrations sanguines résiduelles à surveiller (fourchette thérapeutique entre 200 et 400 µg/l)	Voie orale Tacrolimus : administré à 0,03 à 0,1 mg/kg/j, voire jusqu'à 0,3 mg/kg/j ; concentrations sanguines résiduelles entre 5 et 20 ng/ml Sirolimus : dose de charge de 6 mg, puis 2 à 4 mg/j, progressivement augmentée jusqu'à 6 à 12 mg/j ; concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 12 ng/ml	Voie orale 0,1 à 0,2 mg/kg/j, soit 7 à 14 mg/j, en une seule prise le matin à jeun
Contre-indications	Insuffisance médullaire Uropathie préexistante Grossesse et allaitement	Grossesse et absence de contraception efficace (mutagène et tératogène) Maladie hépatique évolutive Maladie pulmonaire (insuffisance respiratoire chronique) Insuffisance rénale sévère Infection par le VIH Anomalie hématologique préexistante	Allaitement (mais autorisé durant la grossesse) Hypersensibilité connue Prise concomitante d'allopurinol	Grossesse et allaitement Hypersensibilité connue	Hypersensibilité connue Infections non ou mal contrôlées Insuffisance rénale évoluée Hypertension artérielle sévère et mal équilibrée Antécédents d'affections malignes ou affection maligne évolutive	Hypersensibilité connue Tacrolimus : allergie aux macrolides Sirolimus : grossesse et allaitement (le tacrolimus peut être poursuivi en cas de grossesse)	Femme enceinte ou allaitante Allergie connue au chlorambucil ou à ses excipients

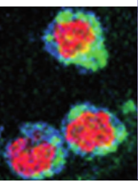
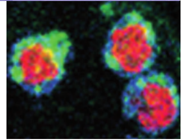


Tableau 56-I – Tableau récapitulatif des principales caractéristiques, modalités d'administration et précautions d'emploi des immunosuppresseurs. (suite)

	Cyclophosphamide	Méthotrexate	Azathioprine	Mycophénolate mofétil/sodique	Ciclosporine	Tacrolimus/Sirolimus	Chlorambucil
Effets indésirables	Digestifs : nausées, vomissement Urologique : cystite hémorragique et cancer de vessie Hématologique : neutropénie, anémie, thrombopénie et, à long terme, myélodysplasie, lymphome et leucémie Infectieux ; pneumocystose, herpès, zona, etc. Gonadique : risque de stérilité dans les deux sexes, en particulier si âge > 35 ans et si dose cumulée > 12 g	Digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, stomatite Hématologiques : macrocytose, leuco-neutropénie, thrombopénie, exceptionnelle aplasie médullaire Hépatite cytolytique Infectieux : infection virale (zona, CMV, etc.) et opportuniste (pneumocystose) Dyspnée fébrile avec pneumopathie interstitielle (classique mais rare) Alopécie, urticaire, hyperpigmentation Céphalées, asthénie, troubles de l'humeur ou de la concentration Aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance	Intolérance digestive : nausées, vomissements, plus rarement diarrhées Infections Anomalies de la numération-formule sanguine : macrocytose, mais aussi anémie, leucopénie, thrombopénie Hépato-bilio-pancréatiques : hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte, pancréatite Réactions d'hypersensibilité : hyperthermie, hypotension, vascularite cutanée, arthralgies, pneumopathie interstitielle Divers : alopécie, asthénie, arthralgies, myalgies À long terme, majoration du risque carcinologique (carcinome épidermoïde, myélodysplasie, lymphome)	Intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhée Asthénie, arthralgies Allergie, hypersensibilité (fièvre, pneumopathie interstitielle) Risque infectieux	Néphrotoxicité Hyperkaliémie, hypomagnésiémie Hypertension artérielle Hypertrophie gingivale Hirsutisme Acroparesthésies, tremblements des extrémités Troubles digestifs Hépatite cholestatique Hyperuricémie Risque infectieux Risque de cancer cutané ou d'hémopathie (prescription prolongée)	Céphalées, tremblements, paresthésies des extrémités Thrombopénie, anémie Hypophosphatémie Dyslipidémie, hyperglycémie, diabète Douleurs abdominales, perturbations du bilan hépatique, diarrhée Œdèmes périphériques Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire Arthralgies Acné Toxicité rénale et hypertension artérielle (tacrolimus surtout) Infections (urinaires avec le sirolimus) Cancers cutanés ou syndrome lympho-prolifératif si traitement prolongé Tacrolimus : hyperkaliémie, coronaropathie ischémique, troubles du rythme, coagulopathies, vision trouble, acouphènes, dyspnée, épanchement pleural, hémorragies digestives Sirolimus : hypokaliémie, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique	Risque très important de cancers ou hémopathies secondaires Myélosuppression, anémie, thrombopénie Infections, en particulier virales Stérilité, aménorrhée secondaire Éruptions cutanées Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) Myélofibrose Hyperuricémie Fibrose pulmonaire (emploi prolongé)

Tableau 56-I – Tableau récapitulatif des principales caractéristiques, modalités d'administration et précautions d'emploi des immunosuppresseurs. (suite)

	Cyclophosphamide	Méthotrexate	Azathioprine	Mycophénolate mofétil/sodique	Ciclosporine	Tacrolimus/Sirolimus	Chlorambucil
Autres précautions d'emploi spécifiques	Bonne hydratation Adjonction systématique de mesna (uroprotection) Antiémétique en prévention systématique Éviter des doses cumulées > 30 g	Association systématique à une supplémentation en acide folique ou folinique (même dose en mg que la dose de méthotrexate, une fois par semaine, à prendre 48 heures après le méthotrexate) En cas d'intolérance majeure ou d'inefficacité par voie orale, possibilité de tenter la voie musculaire ou sous-cutanée Élimination principalement rénale : à utiliser avec prudence chez l'insuffisant rénal (risque majoré de toxicité) Ne pas associer au cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose par aérosols de pentamidine si lymphocytes T $CD4^+ < 250/mm^3$) ou à d'autres médicaments à risque hémato-toxique	Pas d'association à l'allopurinol, ni à l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine Un déficit (polymorphisme génétique) en thiopurine méthyltransférase augmente le risque d'accumulation et de toxicité	Possibilité de débuter à une dose moindre pendant les 15 premiers jours pour limiter le risque de diarrhées En cas d'intolérance digestive du mycophénolate mofétil, possibilité d'essayer le mycophénolate sodique, parfois mieux toléré	Dosage sanguin après modification de dose effectué au bout de 3 à 5 jours Dosages sanguins après obtention d'un équilibre 1 fois par mois pendant 1 an, puis tous les 3 mois Interactions médicamenteuses nombreuses (contre-indiquant la prise de millepertuis, stiripentol, bosentan ou rosuvastatine ; vigilance en cas de prise d'autres médicaments néphrotoxiques ou hyperkaliémiants ; éviter le jus de pamplemousse, inhibiteur enzymatique du CYP3A4 : risque d'accumulation toxique de la ciclosporine) Peut être maintenue durant la grossesse, si nécessité absolue (non conseillée chez la femme allaitante)	Absorption variable et modifiée par l'alimentation Interactions médicamenteuses nombreuses Dosages sanguins nécessaires pour adapter la dose et surveillance après 4 à 5 jours suivant le début du traitement ou un ajustement de la dose	Surveillance biologique (numération-formule sanguine, ionogramme, créatinine) hebdomadaire indispensable en début de traitement



Immunomodulateurs et apparentés

IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES (*TÉGÉLINE*, *SANDOGLOBULINE*, *GAMMAGARD*, *OCTAGAM*, *PRIVIGEN*, *KIOVIG*)

Les immunoglobulines intraveineuses ont été mises sur le marché en France dans les années quatre-vingt pour le traitement substitutif des patients atteints de déficits immunitaires humoraux [120, 121]. Leur utilisation dans le traitement de maladies auto-immunes a suivi quelques années plus tard, d'abord pour le purpura thrombocytopénique immunologique. Les préparations d'immunoglobulines intraveineuses sont obtenues à partir de plasma provenant de plus de mille donneurs. Il s'agit donc de produits sanguins labiles. Ces préparations contiennent presque exclusivement des immunoglobulines d'isotype G (IgG), avec une répartition de leurs sous-classes (IgG1, 2, 3 et 4) très proche des conditions physiologiques. Elles contiennent cependant aussi les autres isotypes, à des concentrations moindres, notamment les IgA qui peuvent être responsables de phénomènes allergiques chez les patients déficients en IgA et/ou ayant des anticorps anti-IgA. Pour ces patients, qui sont peu fréquents, des préparations presque totalement dépourvues d'IgA ont été mises au point (*Gammagard* en particulier).

Les mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses sont multiples, certains hypothétiques ou controversés, et il en existe probablement encore d'autres. Sans être exhaustif, les principaux sont le blocage et la saturation des récepteurs de la partie Fc des immunoglobulines (récepteur FcγR) à la surface des monocytes et macrophages dont le rôle physiologique est activateur ; la modulation du système du complément, par inhibition de la dissociation de la fraction C3 ; la modulation de la sécrétion des cytokines et chimiokines d'origine monocytaire, macrophagique et lymphocytaire, notamment la diminution de la production d'IL-2 et d'interféron γ (effet anti-inflammatoire) et, peut-être, l'augmentation de la production d'IL-10 et de TGFβ; la modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, par interaction avec la voie Fas/FasL ; la neutralisation des anticorps circulants suite à la formation d'un réseau idiotype anti-idiotype ; un effet sur la sélection du répertoire des lymphocytes B et T [120, 121].

En ophtalmologie, les immunoglobulines intraveineuses ont été employées dans le traitement des uvéites réfractaires, d'étiologie variable, y compris celles liées à une maladie de Behçet, une uvéoméningite de Vogt-Koyanagi-Harada, en association la plupart du temps aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, mais aussi dans le traitement de la choriorétinopathie de type *birdshot*, de la pemphigoïde oculaire cicatricielle, de la rétinopathie associée au cancer ou de l'ophtalmopathie de Graves-Basedow [122-134]. Leur effet est souvent intéressant, mais n'est dans la plupart des cas qu'additif et suspensif.

Les immunoglobulines intraveineuses s'administrent en perfusion intraveineuse à la dose usuelle de 1 g/kg à 2 g/kg, répartie sur une à deux journée(s), toutes les quatre semaines. Le débit de perfusion doit être lent et surveillé attentivement (ne pas administrer plus de 10 g d'immunoglobulines intraveineuses par heure). Pour les patients âgés, cardiaques, insuffisants rénaux, la dose doit être répartie sur quatre à cinq jours plutôt que sur deux jours. Au bout de quelques mois de traitement, si la réponse est jugée satisfaisante, les perfusions peuvent être progressivement espacées (toutes les six semaines) et/ou la dose diminuée de moitié, avant d'envisager leur arrêt.

L'avantage majeur des immunoglobulines intraveineuses est qu'elles ne comportent pas et n'induisent pas de risque d'infections. Outre le tri drastique des donneurs, les préparations d'immunoglobulines intraveineuses sont toutes viro-inactivés et, pour certaines d'entre elles, nanofiltrées (*Tégéline*). L'un des inconvénients du traitement par immunoglobulines intraveineuses est son coût relativement élevé, d'autant qu'il est parfois difficile de l'interrompre.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont plus fréquents en cas de perfusion intraveineuse trop rapide et comportent des réactions de type frissons-hyperthermie, des céphalées voire une authentique méningite aseptique, une élévation ou à l'inverse une chute de la pression artérielle, une élévation de la créatinine sérique voire une insuffisance rénale aiguë par précipitation tubulaire des immunoglobulines, des réactions allergiques cutanées voire anaphylactiques, en particulier chez les patients ayant un déficit en IgA — qui doivent recevoir uniquement des préparations appauvries en IgA —, des nausées et/ou vomissements, des arthralgies, rarement une augmentation transitoire des transaminases. Un débit rapide de perfusion pourrait aussi être responsable d'accidents thrombotiques artériels ou veineux, plus particulièrement chez le sujet à risque vasculaire [135-140]. Il n'y a pas de toxicité oculaire des immunoglobulines intraveineuses, en dehors d'un ou deux cas très anecdotiques et discutables d'uvéite survenue sous immunoglobulines intraveineuses [141, 142].

HYDROXYCHLOROQUINE (*PLAQUENIL*), CHLOROQUINE (*NIVAQUINE*)

Appartenant à la famille des antipaludéens de synthèse, l'hydroxychloroquine est depuis longtemps utilisée dans le traitement de fond de certaines maladies systémiques, en particulier le lupus érythémateux systémique dans sa forme cutanéo-articulaire [143, 144] ou le syndrome de Gougerot-Sjögren [145, 146], d'affections dermatologiques et, en adjonction aux cyclines, dans le traitement de la fièvre Q (infection à *Coxiella burnetii*). Son mode d'action exact est encore aujourd'hui mal compris.

La chloroquine est parfois employée, en cas d'intolérance à l'hydroxychloroquine.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

L'hydroxychloroquine s'administre par voie orale à la dose de 200 mg à 600 mg par jour, en une prise unique quotidienne le plus souvent (dose moyenne de 6,5 mg/kg par jour), qu'il est possible de fractionner en deux prises si besoin.

TOXICITÉ, EFFETS INDÉSIRABLES

Toxicité oculaire. — La toxicité oculaire potentielle de l'hydroxychloroquine impose un bilan ophtalmologique avant d'instaurer le traitement et un suivi régulier, tous les douze à dix-huit mois (tous les six mois en cas de facteur de risque) pendant toute la durée du traitement, comprenant un examen ophtalmologique avec fond d'œil et de la vision des couleurs, avec réalisation d'un électrorétinogramme. Les modalités de suivi, sans faire l'objet d'un consensus, sont assez bien codifiées aujourd'hui [147]. La toxicité oculaire de l'hydroxychloroquine peut se manifester sous la forme de dépôts cornéens, en général asymptomatiques ou donnant une impression de halo lumineux, qui sont réversibles à l'arrêt du

traitement ou, plus rarement, sous forme d'une rétinopathie avec maculopathie, responsable d'une baisse de l'acuité visuelle ou d'un trouble de la vision des couleurs et qui nécessite l'arrêt définitif du traitement [148, 149].

Intolérance digestive. — Nausées et/ou diarrhées sont résolues par une baisse de posologie ou un fractionnement de la prise quotidienne.

Autres. — Plus rarement ont été décrites une toxicité neuromusculaire (myopathie, neuropathie motrice), qui peut nécessiter l'arrêt du traitement [150], et une toxicité cutanée (prurit, éruptions cutanées bénignes, mais aussi toxidermie et pustulose exanthématique aiguë généralisée ou aggravation d'un psoriasis), réversible à l'arrêt du traitement. On note parfois des vertiges et, plus exceptionnellement, une hémolyse chez les patients déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), justifiant une surveillance de l'hémogramme en début de traitement, pendant les trois premiers mois au moins, et des toxicités myocardiques [151].

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications de l'hydroxychloroquine sont l'existence d'une rétinopathie préexistante, une hypersensibilité à la chloroquine ou à ses dérivés. Point important, l'hydroxychloroquine n'a pas de toxicité gonadique, n'entraîne pas de stérilité ni de malformation. Elle peut donc être poursuivie sans crainte durant la grossesse.

COLCHICINE

La colchicine est un alcaloïde du colchique, fréquemment utilisé en médecine interne dans le traitement de la maladie de Behçet et comme traitement de fond et en prévention de l'amylose secondaire AA au cours de la maladie périodique [152], bien loin de son indication initiale dans le traitement de la crise de goutte [153]. Elle est efficace sur les manifestations articulaires et cutanéomuqueuses (aphtes) de la maladie de Behçet, mais son action sur les uvéites, en prévention comme en phase aiguë, n'est pas significative [70, 154-156]. La colchicine est aussi employée en dermatologie dans le traitement des aphtoses sévères, toutes causes confondues, et en prévention des récidives de péricardite idiopathique.

La colchicine agit comme un poison des microtubules [157], molécules du cytosquelette cellulaire, désorganisant ainsi la constitution du fuseau mitotique, inhibant la migration cellulaire, la phagocytose et la dégranulation des mastocytes. Elle agit aussi en diminuant l'expression des molécules d'adhérence à la surface du polynucléaire, diminuant ainsi ses capacités de diapédèse [158].

La colchicine est prescrite à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 2 mg par jour en fonction de la tolérance lors des crises (poussées d'aphtes, douleurs abdominales de la maladie périodique).

TOXICITÉ, EFFETS INDÉSIRABLES

Effets secondaires digestifs. — La prescription conjointe d'un antidiarrhéique est possible en cas de diarrhée, effet indésirable le plus fréquent du traitement [159]. Il existe aussi une galénique combinant colchicine, méthylsulfate de tiémonium et poudre d'opium (*Colchimax*) pour plus de simplicité. D'autres manifestations telles que des nausées, des vomissements peuvent survenir, qui peuvent être un signe de surdosage.

Toxicité hématologique. — Rare en dehors d'un surdosage, elle est le plus souvent immunoallergique et se manifeste par des neutropénies et/ou une thrombopénie.

Autres. — La colchicine peut entraîner exceptionnellement une myopathie toxique avec rhabdomyolyse et déficit musculaire proximal, qui nécessite son arrêt immédiat [160]. De plus, il faut faire attention aux nombreuses interactions médicamenteuses, la colchicine empruntant la voie du cytochrome P450. Chez les patients recevant des antivitamines K, en particulier, les tests de coagulations (INR) doivent être surveillés plus régulièrement au début, en raison du risque de surdosage en anticoagulant.

CONTRE-INDICATIONS

La principale contre-indication de la colchicine est l'insuffisance rénale sévère en raison d'un risque de surdosage, pouvant être mortel (défaillance rénale, hépatique, coma). L'insuffisance hépatique sévère constitue aussi une contre-indication à sa prescription.

THALIDOMIDE (*THALIDOMIDE LAPHAL, THALIDOMIDE PHARMION*)

Même si la thalidomide a montré une certaine efficacité dans des modèles expérimentaux d'uvéites [161-163], elle est très peu utilisée dans le traitement des uvéites chez l'homme, avec uniquement quelques cas isolés rapportés dans la littérature [164]. Elle est parfois prescrite chez les patients atteints de maladie de Behçet, mais pour d'autres indications (aphtes subintrants et résistant aux autres thérapeutiques). Son action sur les uvéites de la maladie de Behçet est mal connue et ne paraît pas majeure.

La thalidomide est un dérivé de l'acide glutamique, dont l'effet immunomodulateur serait lié à une inhibition de la synthèse du TNFα par les monocytes, aboutissant à une diminution de la capacité de chimiotactisme et de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et monocytes, mais aussi à une activation de la réponse lymphocytaire T $CD8^+$ cytotoxique, via une stimulation de la synthèse d'IL-4 et, peut-être, une inhibition de celle d'interféron γ. Elle exerce également un effet antiangiogénique.

La thalidomide est administrée par voie orale (prescription hospitalière sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation) à la dose usuelle de 50 mg à 200 mg par jour.

EFFETS INDÉSIRABLES, TOXICITÉS

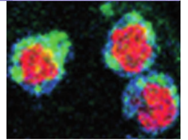
Les effets indésirables très nombreux de la thalidomide en limitent l'utilisation. Son emploi comporte notamment des risques de cytopénie, de neuropathie périphérique sensitive non réversible, de bradycardie voire de syncope, de tremblements des extrémités, de somnolence (la thalidomide était initialement employée pour son effet sédatif), de sensations vertigineuses, de constipation, mais aussi d'accidents veineux thromboemboliques, d'hypothyroïdie, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Enfin, il est bien connu aussi pour sa tératogénicité et sa mutagénicité, dans les deux sexes.

CONTRE-INDICATIONS

La thalidomide est contre-indiquée chez les femmes susceptibles d'être enceinte et chez l'homme en l'absence de contraception efficace du couple, durant la grossesse et l'allaitement, en cas d'intolérance au galactose et/ou de déficit en lactase et en cas d'hypersensibilité connue.

CONCLUSION

Le choix entre ces différents immunosuppresseurs et immunomodulateurs dépend de la gravité de l'atteinte clinique, de la maladie sous-jacente et du terrain (antécédents du patient). Outre la recherche d'une meilleure efficacité, il faut s'efforcer de limiter le risque de survenue d'effets indésirables, certains étant potentiellement graves. Les complications de ces traitements immunosuppresseurs à court terme (infectieuses en



particulier) mais aussi à long terme (cancers et hémopathies) doivent donc être parfaitement connues du prescripteur. Les immunomodulateurs ont certes l'avantage d'être moins risqués, pour la plupart d'entre eux, mais leur efficacité est aussi moindre. Même si l'avènement des nouvelles biothérapies (cf. chapitre 58) changera peut-être les modalités de prise en charge thérapeutique de nombreuses maladies inflammatoires systémiques ou locales, les immunosuppresseurs et immunomodulateurs ont encore un bel avenir devant eux. Leurs éventuels effets indésirables à long terme sont de plus parfaitement connus aujourd'hui, ce qui n'est pas le cas avec les nouvelles biothérapies.

Bibliographie

[1] Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2008, *19* : 535-540.

[2] Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B *et al.* Traitement des uvéites chroniques non infectieuses. *Rev Méd Interne* 2007, *28* : 232-241.

[3] Guillevin L, Cordier J-F, Lhote F *et al.* A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997, *40* : 2187-2198.

[4] Rosenbaum JT. Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994, *21* : 123-125.

[5] Durrani K, Papaliodis GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology* 2004, *111* : 960-965.

[6] Lawson M, Vasilaras A, De Vries A *et al*. Urological implications of cyclophosphamide and ifosfamide. *Scand J Urol Nephrol* 2008, *42* : 309-317.

[7] Sakurai M, Saijo N, Shinkai T *et al.* The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. *Jpn J Clin Oncol* 1986, *16* : 153-156.

[8] Levine EG, Bloomfield CD. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. *Clin Haematol* 1986, *15* : 1037-1080.

[9] Boffetta P, Kaldor JM. Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1994, *33* : 591-598.

[10] Huong DL, Amoura Z, Duhaut P *et al.* Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002, *29* : 2571-2576.

[11] Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M *et al*. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Investig* 1999, *6* : 229-239.

[12] Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr *et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985, *28* : 721-730.

[13] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008, *359* : 2790-2803.

[14] Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 111-118.

[15] Davatchi F, Shahram F, Chams H *et al.* High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 579-584.

[16] Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I *et al*. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 131-139.

[17] Riksen NP, Barrera P, Van den Broek PH *et al*. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum Dis* 2006, *65* : 465-470.

[18] Sostman HD, Matthay RA, Putman CE *et al*. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1976, *55* : 371-388.

[19] Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalitie s: a meta-analysis. *Am J Med* 1991, *90* : 711-716.

[20] West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, *23* : 883-915.

[21] LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, *150* : 258-260.

[22] Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH *et al.* Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994, *121* : 833-841.

[23] Anstey A, Lear JT. Azathioprine: clinical pharmacology and current indications in autoimmune disorders. *BioDrugs* 1998, *9* : 33-47.

[24] Tiede I, Fritz G, Strand S *et al.* CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human $CD4^+$ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003, *111* : 1133-1145.

[25] Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004, *151* : 1123-1132.

[26] Holme SA, Duley JA, Sanderson J *et al*. Erythrocyte thiopurine methyl transferase assessment prior to azathioprine use in the UK. *Qjm* 2002, *95* : 439-444.

[27] Okada Y, Nakamura K, Kodama T *et al.* Thiopurine methyltransferase genotype and phenotype status in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Pharm Bull* 2005, *28* : 2117-2119.

[28] Coulthard SA, Matheson EC, Hall AG *et al*. The clinical impact of thiopurine methyltransferase polymorphisms on thiopurine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004, *23* : 1385-1391.

[29] McLeod HL, Pritchard SC, Githang'a J *et al.* Ethnic differences in thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: evidence for allele specificity in Caucasian and Kenyan individuals. *Pharmacogenetics* 1999, *9* : 773-776.

[30] Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Drozdzik M. Frequency distribution of thiopurine S-methyltransferase alleles in a polish population. *Ther Drug Monit* 2004, *26* : 541-545.

[31] Marsh S, King CR, Ahluwalia R *et al*. Distribution of ITPA P32T alleles in multiple world populations. *J Hum Genet* 2004, *49* : 579-581.

[32] Clunie GP, Lennard L. Relevance of thiopurine methyltransferase status in rheumatology patients receiving azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2004, *43* : 13-18.

[33] Marra CA, Esdaile JM, Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. *J Rheumatol* 2002, *29* : 2507-12.

[34] Oender K, Lanschuetzer CM, Laimer M *et al.* Introducing a fast and simple PCR-RFLP analysis for the detection of mutant thiopurine S-methyltransferase alleles TPMT*3A and TPMT*3C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, *20* : 396-400.

[35] Oh KT, Anis AH, Bae SC. Pharmacoeconomic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism screening by polymerase chain reaction for treatment with azathioprine in Korea. *Rheumatology (Oxford)* 2004, *43* : 156-163.

[36] Sayani FA, Prosser C, Bailey RJ *et al*. Thiopurine methyltransferase enzyme activity determination before treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine : effect on cost and adverse events. *Can J Gastroenterol* 2005, *19* : 147-151.

[37] Winter J, Walker A, Shapiro D *et al*. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, *20* : 593-599.

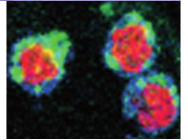
[38] Heckmann JM, Lambson EM, Little F, Owen EP. Thiopurine methyltransferase (TPMT) heterozygosity and enzyme activity as predictive tests for the development of azathioprine-related adverse events. *J Neurol Sci* 2005, *231* : 71-80.

[39] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG *et al.* A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990, *322* : 281-285.

[40] Galor A, Jabs DA, Leder HA *et al.* Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008, *115* : 1826-1832.

[41] Vonmoos F, Messerli J, Moser HR *et al*. [Immunosuppressive therapy in serpiginous choroiditis – Case report and brief review of the literature.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001, *218* : 394-397.

[42] Akpek EK, Baltatzis S, Yang J *et al*. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001, *9* : 153-167.
[43] Vianna RN, Ozdal PC, Deschenes J *et al*. Combination of azathioprine and corticosteroids in the treatment of serpiginous choroiditis. *Can J Ophthalmol* 2006, *41* : 183-189.
[44] Becker MD, Wertheim MS, Smith JR *et al*. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, *13* : 289-293.
[45] Kiss S, Ahmed M, Letko E *et al*. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology* 2005, *112* : 1066-1071.
[46] Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, *15* : 381-387.
[47] Nagy F, Molnar T, Makula E *et al.* A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine. *World J Gastroenterol* 2007, *13* : 316-319.
[48] Mayo JM, Colmenarejo MB, Vaquerizo PJ *et al*. Hypersensitivity reaction to azathioprine in a patient with ulcerative colitis. Infrequent manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2004, *10* : 700.
[49] Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005, *80* : S181-S190.
[50] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995, *345* : 1321-1325.
[51] Walsh M, James M, Jayne D *et al*. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, *2* : 968-975.
[52] Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004, *51* : 278-283.
[53] Schatz CS, Uzel JL, Leininger L *et al*. Immunosuppressants used in a steroid-sparing strategy for childhood uveitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007, *44* : 28-34.
[54] Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N *et al*. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 180-184.
[55] Siepmann K, Huber M, Stubiger N *et al*. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 788-794.
[56] Baltatzis S, Tufail F, Yu EN *et al*. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1061-1065.
[57] Lau CH, Comer M, Lightman S . Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003, *31* : 487-491.
[58] Sen HN, Suhler EB, Al-Khatib SQ *et al*. Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology* 2003, *110* : 1750-1755.
[59] Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969, *113* : 515-524.
[60] Danesi R, Del Tacca M. Hematologic toxicity of immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 2004, *36* : 703-704.
[61] Tocci MJ, Sigal NH. Recent advances in the mechanism of action of cyclosporine and FK506. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992, *1* : 236-242.
[62] Harding MW, Handschumacher RE. Cyclophilin, a primary molecular target for cyclosporine. Structural and functional implications. *Transplantation* 1988, *46* : 29S-35S.
[63] Nussenblatt RB. Reduction of cyclosporine dosage with ketoconazole in a patient with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 742.
[64] Busauschina A, Schnuelle P, Van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004, *36* : 229S-233S.
[65] Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int* 1999, *30* : 775-783.
[66] Halloran PF, Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 1998, *30* : 2167-2170.
[67] Sullu Y, Oge I, Erkan D *et al*. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1998, *76* : 96-99.
[68] Masuda K, Nakajima A, Urayama A *et al*. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989, *1* : 1093-1096.
[69] Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I *et al*. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease. *Doc Ophthalmol* 2002, *105* : 301-312.
[70] Hatemi G, Silman A, Bang D *et al.* EULAR recommendations for the management of Behcet's di sease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Sstudies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2008.
[71] Le Hoang P, Girard B, Deray G *et al.* Cyclosporine in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Transplant Proc* 1988, *20* : 128-130.
[72] Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 1994, *101* : 822-831.
[73] Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M *et al*. Cyclosporine for Behcet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008, *26* : S84-S90.
[74] Mora P, Ceglarek U, Manzotti F *et al.* Cyclosporin A in the ocular fluids of uveitis patients following long-term systemic administration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008, *246* : 1047-1052.
[75] Anglade E, Yatscoff R, Foster R *et al*. Next-generation calcineurin inhibitors for ophthalmic indications. *Expert Opin Investig Drugs* 2007, *16* : 1525-1540.
[76] Dong X, Shi W, Yuan G *et al*. Intravitreal implantation of the biodegradable cyclosporin A drug delivery system for experimental chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 492-497.
[77] Gilger BC, Salmon JH, Wilkie DA *et al.* A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, *47* : 2596-2605.
[78] He Y, Wang JC, Liu YL *et al*. Therapeutic and toxicological evaluations of cyclosporine a microspheres as a treatment vehicle for uveitis in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006, *22* : 121-131.
[79] Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol* 2008, *7* : 741-748.
[80] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T *et al*. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001, *71* : 1051-1055.
[81] Cardenas ME, Zhu D, Heitman J. Molecular mechanisms of immunosuppression by cyclosporine, FK506, and rapamycin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995, *4* : 472-477.
[82] Jorga A, Johnston A. Novel therapies in transplantation. *Expert Opin Investig Drugs* 2005, *14* : 295-304.
[83] Kovarik JM, Burtin P. Immunosuppressants in advanced clinical development for organ transplantation and selected autoimmune diseases. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003, *8* : 47-62.
[84] Kahan BD, Keown P, Levy GA *et al.* Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002, *24* : 330-350.
[85] Fujino Y, Mochizuki M, Chan CC *et al.* FK506 treatment of S-antigen induced uveitis in primates. *Curr Eye Res* 1991, *10* : 679-690.
[86] Kawashima H, Fujino Y, Mochizuki M. Effects of a new immunosuppressive agent, FK506, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988, *29* : 1265-1271.
[87] Mochizuki M, Ikeda E, Shirao M *et al*. Preclinical and clinical study of FK506 in uveitis. *Curr Eye Res* 1992, *11 Suppl* : 87-95.
[88] Mochizuki M, Masuda K, Sakane T *et al.* A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol* 1993, *115* : 763-769.
[89] Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 101-109.
[90] Murphy CC, Greiner K, Plskova J *et al.* Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 634-641.



[91] Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999, *106* : 723-728.

[92] Ishioka M, Ohno S, Nakamura S *et al.* FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994, *118* : 723-729.

[93] Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD *et al*. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2007, *114* : 1000-1006.

[94] Shanmuganathan VA, Casely EM, Raj D *et al.* The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 666-669.

[95] Oh-i K, Keino H, Goto H *et al.* Intravitreal injection of tacrolimus (FK506) suppresses ongoing experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 237-242.

[96] Oh-i K, Keino H, Goto H *et al.* Upregulation of neurotrophic factor-related gene expression in retina with experimental autoimmune uveoretinitis by intravitreal injection of tacrolimus (FK506). *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 1537-1540.

[97] Whitcup SM, Pleyer U, Lai JC *et al*. Topical liposome-encapsulated FK506 for the treatment of endotoxin-induced uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 51-56.

[98] Cameron S. Chlorambucil and leukemia. *N Engl J Med* 1977, *296* : 1065.

[99] Hazleman B. Incidence of neoplasms in patients with rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens. *Am J Med* 1985, *78* : 39-43.

[100] Kauppi MJ, Savolainen HA, Anttila VJ *et al*. Increased risk of leukaemia in patients with juvenile chronic arthritis treated with chlorambucil. *Acta Paediatr* 1996, *85* : 248-250.

[101] Palmer RG, Ansell BM. Acute leukaemia related to chlorambucil therapy for juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984, *2* : 81-83.

[102] Patapanian H, Graham S, Sambrook PN *et al.* The oncogenicity of chlorambucil in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988, *27* : 44-47.

[103] Palmer RG, Dore C, Denman AM. Chlorambucil-induced chromosome damage to human lymphocytes. *Lancet* 1985, *2* : 1438-1439.

[104] Mamo JG, Azzam SA. Treatment of Behcet's disease with chlorambucil. *Arch Ophthalmol* 1970, *84* : 446-450.

[105] Abdalla MI, el DBN. Long-lasting remission of Behcet's disease after chlorambucil therapy. *Br J Ophthalmol* 1973, *57* : 706-711.

[106] Elliott JH, Ballinger WH. Behcet's syndrome: treatment with chlorambucil. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984, *82* : 264-281.

[107] Mamo JG. Treatment of Behcet disease with chlorambucil. A follow-up report. *Arch Ophthalmol* 1976, *94* : 580-583.

[108] Smulders FM, Oosterhuis JA. Treatment of Behcet's disease with chlorambucil. *Ophthalmologica* 1975, *171* : 347-352.

[109] Tabbara KF. Chlorambucil in Behcet's disease. A reappraisal. *Ophthalmology* 1983, *90* : 906-908.

[110] Tricoulis D. Treatment of Behcet's disease with chlorambucil. *Br J Ophthalmol* 1976, *60* : 55-57.

[111] Godfrey WA, Epstein WV, O'Connor GR *et al*. The use of chlorambucil in intractable idiopathic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1974, *78* : 415-428.

[112] Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S *et al*. Long-term follow-up of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology* 2002, *109* : 370-377.

[113] Miserocchi E, Baltatzis S, Ekong A *et al*. Efficacy and safety of chlorambucil in intractable noninfectious uveitis: the Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience. *Ophthalmology* 2002, *109* : 137-142.

[114] Palmer RG, Kanski JJ, Ansell BM. Chlorambucil in the treatment of intractable uveitis associated with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1985, *12* : 967-970.

[115] Jennings T, Tessler HH. Twenty cases of sympathetic ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1989, *73* : 140-145.

[116] Tessler HH, Jennings T. High-dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 353-357.

[117] Yang CS, Liu JH. Chlorambucil therapy in sympathetic ophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1995, *119* : 482-488.

[118] Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Curr Eye Res* 2008, *33* : 517-523.

[119] Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC *et al*. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006, *142* : 883-885.

[120] Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby M-C *et al.* Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. *Presse Méd* 2004, *33* : 1183-1194.

[121] Mouthon L, Guilpain P. [Immunoglobulins and physiopathology: actual indications]. *Rev Méd Interne* 2007, *28 Spec No. 1* : 11-17.

[122] Karmochkine M, Kazatchkine MD, Lehoang P. Intravenous immune globulin in autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 1998, *129* : 1078-1079.

[123] Onal S, Foster CS, Ahmed AR. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in refractory uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2006, *14* : 367-374.

[124] Rosenbaum JT, Georg e RK, Gordon C. The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 545-549.

[125] Tellier Z. Human immunoglobulins in intraocular inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2007, *1110* : 337-347.

[126] Callaway LK, Bennett CJ. Adolescent Kawasaki disease with uveitis. *Intern Med J* 2002, *32* : 421-422.

[127] LeHoang P, Cassoux N, George F *et al*. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 49-57.

[128] Gonzalez-Delgado M, Gonzalez C, Blazquez JI *et al*. [Intravenous immunoglobulin therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome]. *Neurologia* 2004, *19* : 401-403.

[129] Cassoux N, Goichot-Bonnat L, Karmochkine M *et al.* Efficacité et tolérance des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la rétinochoroïdopathie de type Birdshot. *J Fr Ophtalmol* 2002, *25* : 23-30.

[130] Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology* 1999, *106* : 2136-2143.

[131] Helveston WR, Gilmore R. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1996, *46* : 584-585.

[132] Letko E, Bhol K, Foster CS *et al*. Linear IgA bullous disease limited to the eye: a diagnostic dilem ma: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1524-1528.

[133] Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ *et al*. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004, *111* : 303-310.

[134] Sami N, Letko E, Androudi S *et al*. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004, *111* : 1380-1382.

[135] Grenouillet-Delacrea M, Longy-Boursier M . [Human immunoglobulins, adverse drug reaction, prevention]. *Rev Méd Interne* 2008, *29 Spec No 2* : 24-28.

[136] Duhem C, Dicato MA, Ries F . Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994, *97 Suppl 1* : 79-83.

[137] Gottlieb S. Intravenous immunoglobulin increases risk of thrombotic events. *Bmj* 2002, *324* : 1056.

[138] Katz KA, Hivnor CM, Geist DE *et al*. Stroke and deep venous thrombosis complicating intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dermatol* 2003, *139* : 991-993.

[139] Tam PY, Richardson M, Grewal S. Fatal case of bilateral internal jugular vein thrombosis following IVIg infusion in an adolescent girl treated for ITP. *Am J Hematol* 2008, *83* : 323-325.

[140] Tufan F, Kamali S, Erer B *et al.* Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2007, *26* : 1913-1915.

[141] Vogele C, Andrassy K, Schmidbauer JM *et al*. Retinal vasculitis and uveitis an adverse reaction to intravenous immunoglobulins? *Nephron* 1994, *67* : 363.

[142] Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC *et al*. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet* 1992, *339* : 558-559.

[143] Lipsker D, Piette J-C, Cacoub P *et al*. Chloroquine-quinacrine association in resistant cutaneous lupus. *Dermatology* 1995, *190* : 257-258.

[144] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001, *10* : 401-404.

[145] Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG *et al.* Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993, *52* : 360-364.

[146] Fox RI, Dixon R, Guarrasi V *et al*. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996, *5 Suppl 1* : S31-S36.

[147] Rigaudière F, Ingster-Moati I, Hache J-C *et al.* Surveillance ophtalmologique de la prise des anti-paludéens de synthèse. *J Fr Ophtalmol* 2004, *27* : 191-199.

[148] Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y *et al*. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004, *13* : 119-124.

[149] Levy GD, Munz SJ, Paschal J *et al*. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997, *40* : 1482-1486.

[150] Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000, *27* : 2927-2931.

[151] Baguet J-P, Tremel F, Fabr e M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart* 1999, *81* : 221-223.

[152] Sander HM, Randle HW. Use of colchicine in Behcet's syndrome. *Cutis* 1986, *37* : 344-348.

[153] Roberts WN, Liang MH, Stern SH. Colchicine in acute gout. Reassessment of risks and benefits. *JAMA* 1987, *257* : 1920-1922.

[154] Raynor A, Askari AD. Behcet's disease and treatment with colchicine. *J Am Acad Dermatol* 1980, *2* : 396-400.

[155] Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y *et al.* A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001, *44* : 2686-2692.

[156] Hatemi G, Silman A, Bang D *et al.* Management of Behcet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based Recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008.

[157] Andreu JM, Timasheff SN. Interaction of tubulin with single ring analogues of colchicine. *Biochemistry* 1982, *21* : 534-543.

[158] Fruhman GJ. Inhibition of neutrophil mobilization by colchicine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960, *104* : 284-286.

[159] Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000, *22* : 53-72.

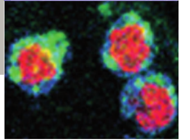
[160] Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Clin Rheumatol* 2007, *26* : 2197-2199.

[161] Baatz H, Tonessen B, Prada J *et al*. Thalidomide inhibits leukocyte-endothelium interaction in endotoxin-induced uveitis. *Ophthalmic Res* 2001, *33* : 256-263.

[162] Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. The effect of thalidomide and supidimide on endotoxin-induced uveitis in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995, *233* : 90-93.

[163] Rodrigues GB, Passos GF, Di Giunta G *et al.* Preventive and therapeutic anti-inflammatory effects of systemic and topical thalidomide on endotoxin-induced uveitis in rats. *Exp Eye Res* 2007, *84* : 553-560.

[164] Parentin F, Da Pozzo S, Lepore L *et al*. Thalidomide effectiveness for bilateral chronic idiopathic anterior uveitis in a three-year-old child. *Ophthalmologica* 2001, *215* : 70-73.



Chapitre 57

Interférons

Ch. Pagnoux, V. Mallet

Famille des interférons

Les interférons (IFN) furent les premières cytokines décrites, il y a plus de cinquante ans maintenant. Le mot « interféron » est en effet apparu en 1957 avec l'étude princeps d'Isaacs et Lindenmann dans laquelle a été mis en évidence, dans un système de culture de cellules embryonnaires de poulet infectées par un virus influenza, que le transfert du surnageant dans un autre système de culture « interférait » avec la propagation du virus [1, 2]. Cette résistance des cellules embryonnaires passait par le biais de protéines solubles du surnageant, sans affecter directement le virus. Il a ensuite été démontré que ces protéines, les interférons, étaient sécrétées en réponse à une infection virale par des éléments nucléés du sang périphérique distincts des lymphocytes B, des lymphocytes T, des monocytes et des cellules NK [3], dont la nature restera floue jusqu'à l'identification et la caractérisation des cellules dendritiques au milieu des années quatre-vingt-dix [4, 5].

La découverte du rôle clé des IFN dans l'immunomodulation fut plus tardive. Sécrétés par des cellules activées, les IFN servent de lien communicatif entre les cellules du système immunitaire. Ces molécules ont des effets pléiotropes, c'est-à-dire qui dépassent largement leur action antivirale, avec en particulier des effets pro- ou anti-apoptotiques, antiprolifératifs et immunomodulateurs.

Les IFN sont les produits d'une large famille de gènes qui comprennent au moins trois sous-types. Les IFN de type I, dont le signal passe par le récepteur associé aux IFN de type I, comprennent les IFNα (treize gènes contigus, plusieurs pseudogènes), l'unique IFNβ et les gènes pour les IFNκ et IFNω [6]. L'IFNγ, unique IFN de type II, est génétiquement distinct des IFN de type I et a son propre récepteur. Les IFN de type III (IFNλ 1, 2 et 3) sont de description récente ; leur signal passe par un récepteur composé d'une chaîne commune au récepteur de l'IL-10 et de l'IL-22 et d'une chaîne qui lui est propre [7, 8]. Une redondance des IFN existe au sein de la classe des IFN de type I dont le message passe par le même récepteur et dont les fonctions chevauchent celles des IFN des types II et III ainsi que celles d'autres cytokines.

Interférons en thérapeutique humaine

L'IFNα est un des traitements de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et la principale molécule dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [9, 10], de la leucémie myéloïde chronique [11, 12] et de certains cancers, notamment du rein [13]. L'IFNβ est utilisé en neurologie dans le traitement de certaines formes de sclérose en plaques, notamment les formes rémittentes, et a peut-être un intérêt dans le traitement des polyradiculonévrites chroniques inflammatoires. L'IFNγ pourrait réduire la fréquence des infections chez les patients atteints de granulomatose chronique septique ou d'ostéopétrose maligne sévère. Il a aussi été utilisé, avec des résultats mitigés ou qui restent à confirmer, dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique ou secondaire à une sclérodermie systémique [14-17], et dans celui de certains types de fibrose rétropéritonéale [18, 19].

Dans ce chapitre, seules les indications ophtalmologiques des IFN sont détaillées, en particulier celles de l'IFNα qui peut être utilisé dans le traitement de certaines formes d'uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels ou à multiples rechutes.

Généralités et modes d'administration

IFNα

On dispose aujourd'hui de deux types d'IFNα à usage thérapeutique. Il s'agit de l'IFNα-2a (*Roféron*) et de l'IFNα-2b (*IntronA* et *Viraféron*) — l'IFN alphacon-1 (*Infergen*) a une structure plus proche des IFNα naturels [20], mais son utilisation clinique est des plus limitée et il n'est plus commercialisé en France depuis 2006, notamment en raison de son conditionnement et de sa présentation moins pratiques. Ils sont tous deux fabriqués par génie génétique. Ce sont des glycoprotéines de 165 acides aminés, d'environ 19 kDa de poids moléculaire. Administré par voie orale, l'IFNα est presque immédiatement détruit par les protéases digestives. Par voie intraveineuse, les concentrations efficaces sont vite atteintes mais l'élimination de l'IFNα est très rapide. Ces deux IFNα s'administrent donc par voie parentérale sous-cutanée, ce qui permet une résorption et une élimination plus lente que par voie intraveineuse. La posologie usuelle est de 3 à 6 millions d'unités, parfois augmentée à 9 millions d'unités dans certaines indications, trois fois par semaine. Ce rythme d'administration est imposé par leur demi-vie courte, de l'ordre de quatre à neuf heures en moyenne, liée à une élimination rénale et une dégradation par des protéases sériques relativement rapides. Un schéma d'administration quotidienne d'IFNα a été proposé par certaines équipes et dans certaines situations pour limiter les variations de concentrations entre injections, mais il doit rester une exception. Après un mois de traitement et avec un rythme d'administration usuel de trois injections par semaine, un phénomène cumulatif est observé, qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces sur

une plus longue durée et avec moins de fluctuations [21-23]. Chez l'insuffisant rénal, cette accumulation est un peu plus marquée, mais ne nécessite pas d'adaptation de dose, y compris chez les patients dialysés. Le produit diffuse essentiellement au niveau du cœur, des poumons, du foie et des reins, mais pas ou très peu dans le cerveau, et il ne semble pas s'accumuler dans des organes particuliers [21]. La pharmacocinétique de sa diffusion dans l'œil après administration par voie systémique n'est pas bien connue.

La pégylation de l'IFNα, c'est-à-dire la fixation de chaînes de polyéthylène glycol (PEG) sur un ou plusieurs sites protéiques de l'IFNα pour en augmenter la taille et le poids moléculaire, a permis de modifier la pharmacocinétique et la pharmacologie de l'IFNα. La demi-vie des IFNα pégylés est ainsi allongée, leur clairance diminuée et la concentration sérique de l'IFNα est élevée de manière prolongée et régulière, ce qui permet de réduire le nombre d'injections nécessaires à une seule par semaine. Le PEG-IFNα-2a est administré habituellement à la dose fixe de 180 µg par voie sous-cutanée une fois par semaine. La posologie du PEG-IFNα-2b est de 1,5 µg/kg par voie sous-cutanée une fois par semaine.

IFNβ

L'IFNβ-1a (*Avonex* et *Rebif*) et l'IFNβ-1b (*Betaferon*) sont produits par insertion du gène de l'IFNβ dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Ils s'administrent tous deux par voie sous-cutanée, à la dose de 30 µg une fois par semaine pour l'*Avonex*, de 22 µg à 44 µg trois fois par semaine pour le *Rebiff* (en commençant par une dose de 8,8 µg par injection qui est ensuite augmentée par paliers de deux semaines jusqu'à la dose souhaitée ou tolérée), et de 250 µg tous les deux jours pour le *Betaferon*. Le PEG-IFNβ-2b (non commercialisé) a une demi-vie plasmatique prolongée qui permet un rythme hebdomadaire d'administration.

IFNγ

L'IFNγ-1b (*Imukin*) est également produit par génie génétique. La posologie usuelle est de l'ordre de 50 µg/m^2 si la surface corporelle est supérieure à 0,5 m^2, et de 1,5 µg/kg de poids corporel lorsque la surface corporelle est inférieure ou égale à 0,5 m^2. Dans le traitement de la fibrose pulmonaire, la dose employée est fixe, de 200 µg trois fois par semaine (en commençant par une dose de 100 µg par injection pendant deux semaines pour permettre une meilleure tolérance).

UTILISATION DES INTERFÉRONS EN OPHTALMOLOGIE

IFNα

L'IFNα-2a a été employé dans le traitement des uvéites résistantes et/ou chez les patients ayant fait de multiples rechutes malgré la prise d'autres traitements, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, en particulier ceux atteints de maladie de Behçet. Les résultats immédiats obtenus avec l'IFNα-2a sont très intéressants, avec une réponse au traitement dans plus de 60 % ou 70 % des cas, souvent très rapide. Toutefois, ces données proviennent uniquement d'études rétrospectives ou observationnelles et de revues de la littérature, avec un cumul maximal de quatre cents patients traités par IFNα-2a dans cette indication rapportés à ce jour [24-36]. Son efficacité n'est souvent que transitoire ou suspensive [28, 33, 34]. Dans une série récente de quarante-cinq patients atteints d'uvéite réfractaire [28], l'arrêt de l'IFNα-2a (3 millions d'unités, trois fois par semaine) n'a été possible que chez 44 % des trente-deux sujets considérés comme répondeurs, après une durée moyenne de trente mois de traitement, et a été suivi de rechutes chez plus d'un patient sur trois. Un espacement des injections et/ou une diminution de la dose d'IFNα sont proposées par certains auteurs lorsque la réponse au traitement est jugée satisfaisante et prolongée, plutôt que l'arrêt complet [37]. La durée optimale du traitement n'est pas connue, mais elle est clairement plus longue qu'en hépatologie, où la durée d'un cycle de traitement varie de six à douze mois en général pour l'infection chronique par le VHC.

L'IFNα-2b a été moins souvent utilisé pour le traitement des uvéites réfractaires ou à rechutes [38], alors que les quelques données disponibles ne suggèrent pas de supériorité de l'IFNα-2a dans cette indication.

L'IFNα a également été employé dans le traitement de la choroïdite serpigineuse [39], du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [40] ou de l'uvéite associée à l'infection par le virus HHV-8 [41]. Les formes pégylées d'IFNα n'ont pour le moment pas été employées en ophtalmologie, ou de manière très anecdotique, encore confidentielle.

L'administration locale d'IFNα est peu utilisée mais a été rapportée en ophtalmologie, de manière assez marginale. L'application d'IFNα en topique a permis de traiter un cas d'ulcère de Mooren [42] et quelques patients atteints de pemphigoïdes oculaires cicatricielles [43] ; il a été utilisé en prévention du trouble cornéen après kératectomie photoréfractive au laser [44]. Les injections sous-conjonctivales d'IFNα-2b immédiatement après trabéculectomie chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ont donné des résultats intéressants, avec peu de complications (quelques lésions épithéliales cornéennes transitoires) [45]. L'effet des injections intravitréennes d'IFNα n'a été étudié que dans des modèles animaux. L'injection intravitréenne d'une dose unique de 2 millions d'unités d'IFNα-2b entraîne, chez le lapin, une inflammation immédiate du vitré puis des hémorragies rétiniennes, qui régressent cependant en un à sept jours. L'administration intravitréenne d'IFNα n'est de ce fait pas préconisée chez l'homme, même si l'injection d'une dose plus faible (1 million d'unités) n'entraîne aucun problème chez le lapin [46].

IFNβ

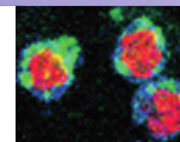
L'IFNβ a également été employé dans le traitement des uvéites intermédiaires de la sclérose en plaques, avec de très bons résultats mais dans une seule étude pour l'instant, de taille réduite (treize patients) [47]. Chez l'animal, l'IFNβ administré par voie orale diminue l'inflammation rétinienne de l'uvéorétinite auto-immune expérimentale induite par l'*Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein* (IRBP) [48], et l'administration sous-ténonienne d'IFNβ, apparemment peu toxique, améliore les capacités de réparation de l'épithélium rétinien pigmentaire [49, 50].

IFNγ

Les taux d'IFNγ dans la chambre antérieure de l'œil sont élevés dans les modèles d'uvéite expérimentale [51, 52] et l'injection intraoculaire d'IFNγ majore l'inflammation de la chambre antérieure de l'œil dans ces modèles [51, 53]. En pratique, il n'y a donc pas de place évidente pour l'IFNγ dans le traitement des uvéites chez l'homme, ni par voie locale ni par voie systémique *a priori*. Les anticorps anti-IFNγ (le fontolizumab, par exemple), en cours d'étude dans d'autres pathologies telles que la maladie de Crohn [54, 55], pourraient en revanche avoir une utilité, pour peu qu'ils n'entraînent pas trop de complications infectieuses, notamment virales ou mycobactériennes [56, 57].

EFFETS SECONDAIRES

Le principal facteur limitant l'utilisation de l'IFNα est lié à ses effets indésirables, fréquents (plus de 20 % des patients) et parfois majeurs (2 % à 10 % des patients). L'IFNβ expose globalement aux mêmes risques. L'effet indésirable le plus redouté, même s'il est considéré comme peu fréquent, est la dépression, parfois grave,



avec un risque de passage à l'acte et de tentative de suicide. Ce risque impose une évaluation par un psychiatre avant de débuter le traitement chez les patients ayant un antécédent psychiatrique ou en cas de trouble apparent de l'humeur constaté avant la mise en route du traitement comme durant toute sa durée. Les patients alcoolo-dépendants ou usagers de drogues doivent également être adressés à un spécialiste en addictions qui les évaluera avant de commencer le traitement.

Les autres réactions indésirables sont, pour les plus fréquentes : le syndrome pseudogrippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées), l'asthénie, la perte de poids, la myélosuppression (neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie), les troubles du transit intestinal. Une alopécie diffuse et une dystrophie unguéale sont relativement fréquentes, mais réversibles à l'arrêt du traitement. On observe plus rarement une cytolyse hépatique, des réactions inflammatoires au point d'injection, une protéinurie, une toux, des crises d'épilepsie, des paresthésies, des troubles du rythme chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Des cas de dysthyroïdie et des manifestations variées auto-immunes ou vaguement apparentées ont également été rapportés (vascularite, lupus induit, apparition ou aggravation d'un psoriasis, thrombopénie ou anémie hémolytique auto-immune, polyendocrinopathie auto-immune…).

Des complications purement ophtalmiques ont été décrites, notamment des cas de neuropathie optique non ischémique chez des patients recevant de l'IFNα pour le traitement d'une uvéite [28]. Les autres événements indésirables ophtalmiques ont presque tous été décrits chez des patients recevant de l'IFNα dans des indications non ophtalmologiques. Il s'agit notamment de cas de rétinopathies (fig. 57-1) avec hémorragies en flammèches et/ou micro-infarcissements rétiniens responsables d'opacités floconneuses rétiniennes (*cotton-wool spots*), en particulier chez les patients recevant de fortes doses d'IFNα [37, 58] ou diabétiques, mais aussi avec l'IFNβ [59]. Ces rétinopathies surviennent à une fréquence variable selon les études, allant tout de même de 18 % à 86 %. Elles apparaissent en moyenne entre la seconde semaine et le septième mois de traitement. Elles régressent en général rapidement après arrêt de l'IFN, mais peuvent aussi régresser spontanément, malgré la poursuite du traitement par IFN lorsque celui-ci est indispensable. D'autres complications ophtalmiques supposées liées à l'IFNα ont été rapportées, mais qui restent beaucoup plus exceptionnelles ou discutables (conjonctivite, trouble visuel, hémorragie conjonctivale ou du vitré, panophtalmie, aggravation d'une rétinopathie diabétique, exacerbation d'une ophtalmopathie de Graves-Basedow, apparition d'une uvéite granulomateuse de type sarcoïdosique ou d'un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, occlusion de la veine ou de l'artère centrale de la rétine, œdème papillaire…) [60-63].

Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus courants (malaise, fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, alopécie, altérations de l'humeur et anxiété) avant de commencer le traitement.

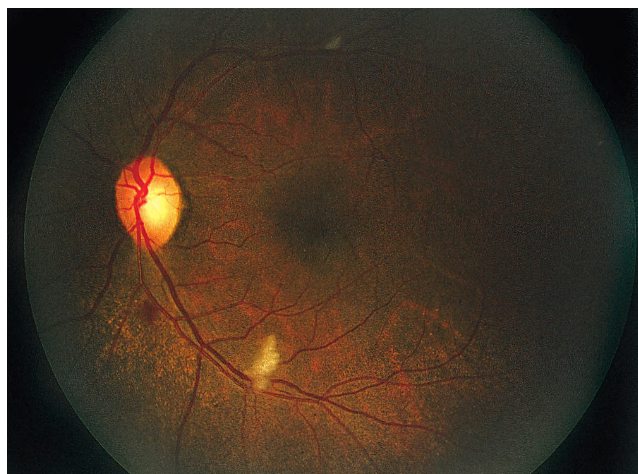


Fig. 57-1 ***Rétinopathie sous interféron.***

CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues de l'IFNα sont l'allergie et les antécédents d'hypersensibilité à l'IFNα, aux autres IFN ou à ses excipients (notamment pour le *Roféron* qui contient de l'alcool benzylique, associé à de rares cas de réactions anaphylactiques chez l'enfant de moins de trois ans). Les contre-indications relatives sont une affection hépatique décompensée, une insuffisance rénale ou médullaire sévère, une épilepsie non contrôlée, des antécédents ou l'existence de troubles neuropsychiatriques modérés ou graves, d'une cardiopathie sévère préexistante, d'une maladie auto-immune, ainsi qu'un antécédent de transplantation d'organe solide.

Les contre-indications des IFNβ et γ sont assez comparables, avec la simple nuance que l'IFNγ n'entraîne pas de troubles de l'humeur et qu'il n'y a donc pas de réserve particulière à son emploi en cas d'antécédents de dépression.

SURVEILLANCE

La surveillance du traitement nécessite une évaluation régulière clinique, avec la recherche notamment de troubles de l'humeur ou de signes de dysthyroïdie, et biologique, avec un contrôle au moins mensuel dans un premier temps puis trimestriel de la numération-formule sanguine, du ionogramme sanguin, de la créatinine sérique et du bilan hépatique. La maladie sous-jacente ou les traitements associés imposent souvent déjà cette surveillance biologique.

CONCLUSION

Les interférons sont des cytokines dont l'utilisation en thérapeutique humaine a radicalement transformé le pronostic de certaines affections, notamment en hépatologie et neurologie. Leur place en ophtalmologie reste assez limitée pour le moment et se résume principalement à l'utilisation de l'IFNα dans le traitement des uvéites réfractaires aux traitements conventionnels et/ou rechutant de manière itérative malgré un traitement conventionnel bien conduit, en particulier celles liées à la maladie de Behçet. Leur maniement nécessite de bien en connaître les rares contre-indications et les effets indésirables potentiels qui, bien que fréquents, imposent rarement l'arrêt du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957, *147* : 258-267.

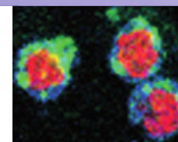
[2] Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957, *147* : 268-273.

[3] Feldman M, Fitzgerald-Bocarsly P. Sequential enrichment and immunocytochemical visualization of human interferon-alpha-producing cells. *J Interferon Res* 1990, *10* : 435-446.

[4] Ferbas JJ, Toso JF, Logar AJ *et al*. $CD4^+$ blood dendritic cells are potent producers of IFN-alpha in response to in vitro HIV-1 infection. *J Immunol* 1994, *152* : 4649-4662.

[5] Ghanekar S, Zheng L, Logar A *et al.* Cytokine expression by human peripheral blood dendritic cells stimulated in vitro with HIV-1 and herpes simplex virus. *J Immunol* 1996, *157* : 4028-36.

[6] Uze G, Lutfalla G, Mogensenk E. Alpha and beta interferons and their receptor and their friends and relations. *J Interferon Cytokine Res* 1995, *15* : 3-26.
[7] Donnelly RP, Sheikh F, Kotenko SV *et al*. The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain. *J Leukoc Biol* 2004, *76* : 314-321.
[8] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV *et al.* IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003, *4* : 69-77.
[9] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, *6* : 1315-1341.
[10] Pol S, Mallet V. Improving anti-hepatitis C virus therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2006, *6* : 923-933.
[11] Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J *et al.* PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer* 2007, *110* : 2012-2018.
[12] Kujawski LA, Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007, *18* : 459-471.
[13] Coppin C. Immunotherapy for renal cell cancer in the era of targeted therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008, *8* : 907-919.
[14] Raghu G, Brown KK, Bradford WZ *et al.* A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004, *350* : 125-133.
[15] Hein R, Behr J, Hundgen M *et al.* Treatment of systemic sclerosis with gamma-interferon. *Br J Dermatol* 1992, *126* : 496-501.
[16] Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K *et al*. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999, *341* : 1264-1269.
[17] Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006, *3* : 330-338.
[18] Kikkawa A, Kido A, Kumai T *et al*. Extraabdominal fibromatosis in retroperitoneal space. *World J Surg Oncol* 2004*, 2* : 33.
[19] Stengel G, Metze D, Dorflinger B *et al*. Treatment of extra-abdominal aggressive fibromatosis with pegylated interferon. *J Am Acad Dermatol* 2008, *59* : S7-9.
[20] Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001, *61* : 1661-1691.
[21] Arnaud P. Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Rev Méd Interne* 2002, *23* : S449-S458.
[22] Wills RJ, Dennis S, Spiegel HE *et al*. Interferon kinetics and adverse reactions after intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Clin Pharmacol Ther* 1984, *35* : 722-727.
[23] Wills RJ, Spiegel HE, Soike KF. Pharmacokinetics of recombinant alpha A interferon following I.V. infusion and bolus, IM, PO administrations to African green monkeys. *J Interferon Res* 1984, *4* : 399-409.
[24] Wechsler B, Bodaghi B, Du-Boutin LTH *et al.* Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, *8* : 293-301.
[25] Wechsler B, Du-Boutin LTH. Interféron et maladie de Behçet. *Rev Méd Interne* 2002, *23* : S495-S499.
[26] Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M *et al*. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004, *33* : 320-335.
[27] Kotter I, Vonthein R, Zierhut M *et al.* Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004, *33* : 311-319.
[28] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B *et al.* Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 335-339.
[29] Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E *et al.* Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002, *138* : 467-471.
[30] Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998, *134* : 1010-1016.
[31] Krause L, Altenburg A, Pleyer U *et al*. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008, *35* : 896-903.
[32] Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I *et al*. Ocular involvement in Behcet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a. *Ophthalmologe* 2004*, 101* : 129-134.
[33] Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, *244* : 1692-1695.
[34] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C *et al.* Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008, *146* : 837-844.
[35] Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE *et al*. Intraocular surgery under systemic interferon-alpha therapy in ocular Adamantiades-Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, *245* : 1617-1621.
[36] Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y *et al*. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002, *4* : S928-930.
[37] Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli I *et al*. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 492-493.
[38] Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 2007, *144* : 55-61.
[39] Sobaci G, Bayraktar Z, Bayer A. Interferon alpha-2a treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005*, 13* : 59-66.
[40] Touitou V, Sene D, Fardeau C *et al.* Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword? *Int Ophthalmol* 2007, *27* : 211-215.
[41] Brasnu E, Wechsler B, Bron A *et al.* Efficacy of interferon-alpha for the treatment of Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005, *140* : 746-748.
[42] Erdem U, Kerimoglu H, Gundogan FC *et al*. Treatment of Mooren's ulcer with topical administration of interferon alfa 2a. *Ophthalmology* 2007, 114 : 446-449.
[43] Gillies M, Francis I, Mccluskey P *et al*. Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996, *80* : 927.
[44] Gillies MC, Garrett SK, Shina SM *et al*. Topical interferon alpha 2b for corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy. The Melbourne Excimer Laser Group. *J Cataract Refract Surg* 1996, *22* : 891-900.
[45] Zhang X, Peng D, Zhou W *et al*. A clinical comparative study of interferon alpha-2b with mitomycin C applied in glaucoma filtering operation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2000, *36* : 119-23.
[46] Kertes PJ, Britton WA Jr, Addison DJ *et al*. Toxicity of intravitreal interferon alpha-2b in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1995, *30* : 355-359.
[47] Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T *et al.* Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2005, *89* : 1254-1257.
[48] Suzuki J, Sakai J, Okada AA *et al*. Oral administration of interferon-beta suppresses experimental autoimmune uveoretinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002, *240* : 314-321.
[49] Kimoto T, Takahashi K, Tobe T *et al*. Effects of local administration of interferon-beta on proliferation of retinal pigment epithelium in rabbit after laser photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2002, *46* : 160-169.
[50] Kimoto T, Takahashi K, Tobe T *et al*. Effects of local administration of interferon-beta on proliferation of the retinal pigment epithelium. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1999, *103* : 363-70.
[51] Okada AA, Keino H, Fukai T *et al*. Effect of type I interferon on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 215-226.
[52] Okada AA, Keino H, Suzuki J *et al*. Kinetics of intraocular cytokines in the suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by type I IFN. *Int Immunol* 1998, *10* : 1917-1922.



[53] Li XY, D'orazio LT, Niederkorn JY. Role of Th1 and Th2 cells in anterior chamber-associated immune deviation. *Immunology* 1996, *89* : 34-40.

[54] Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S *et al.* Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006, *55* : 1131-1137.

[55] Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G *et al.* A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006, *55* : 1138-1144.

[56] Dorman SE, Uzel G, Roesler J *et al.* Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr* 1999, *135* : 640-643.

[57] Rosenzweig SD, Holland SM, Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 2005, *203* : 38-47.

[58] Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA *et al.* Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993, *111* : 350-356.

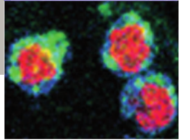
[59] Folden DV, Lee MS, Ryan EH Jr. Interferon beta-associated retinopathy in patients treated for multiple sclerosis. *Neurology* 2008, *70* : 1153-1155.

[60] Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M *et al*. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 323-325.

[61] Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N *et al*. Interferon-alpha-associated presumed ocular sarcoidosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, *247* : 675-680.

[62] Kasahara A, Hiraide A, Tomita N *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004, *39* : 1106-1109.

[63] Sene D, Touitou V, Bodaghi B *et al.* Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007, *13* : 3137-3140.



Chapitre 58

Biothérapies et anticorps monoclonaux

R. Seror, Ch. Pagnoux

Les biothérapies interviennent de façon ciblée (*targeted therapies*) au niveau de certains processus de la réponse immunitaire, en empêchant par exemple la croissance cellulaire, en détruisant spécifiquement certains types de cellules impliquées dans les réactions inflammatoires, en bloquant l'action de certaines de ces cellules ou leurs interactions avec d'autres acteurs de la réponse immunitaire. On distingue, au sein des biothérapies, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles.

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps reconnaissant une structure antigénique précise (ou épitope). Les récepteurs solubles agissent également de façon ciblée, déterminée par l'affinité pour leur ligand physiologique. Il s'agit de protéines de fusion recombinantes, n'ayant pas de fonction d'anticorps.

Certaines de ces molécules ont commencé à être utilisées en ophtalmologie [1]. Les deux classes les plus utilisées sont les anti-TNFα (*Tumor Necrosis Factor* α) dans le traitement des uvéites et les anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dans le traitement local de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et de la rétinopathie diabétique (qui ne sont donc pas traités dans cet ouvrage).

De la souris à l'homme : anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés et entièrement humains

En 1975, Köhler et Milstein ont réussi à synthétiser pour la première fois des anticorps monoclonaux à l'aide de la technique de l'hybridome [2]. Ces premiers anticorps monoclonaux ont été fabriqués par la fusion d'une cellule B produisant des anticorps et d'une lignée de cellules myélomateuses immortelles. Cette découverte leur a valu le prix Nobel de médecine en 1984. Au cours des vingt-cinq dernières années, les techniques de biologie cellulaire et moléculaire se sont affinées, si bien qu'il est devenu possible aujourd'hui de fabriquer des quantités pratiquement illimitées d'anticorps monoclonaux murins, chimériques ou humanisés pour de nombreuses applications cliniques diagnostiques ou thérapeutiques (fig. 58-1).

Les premières applications thérapeutiques ont fait appel à des anticorps monoclonaux produits chez la souris (anticorps murins). L'anticorps anti-CD3 (muromonab-CD3, Orthoclone *OKT3*) est un représentant de cette première génération d'anticorps, utilisé dans le traitement du rejet aigu après greffe d'organe. Cependant, les injections répétées d'anticorps murins entraînent la formation d'anticorps humains anti-souris (HAMA, *Human Anti-Mouse Antibody*) qui peuvent conduire à une diminution de leur efficacité et à des effets indésirables à type de réactions anaphylactiques potentiellement fatales ou de réactions liées à la formation de complexes immuns.

Des stratégies visant à diminuer l'immunogénicité des anticorps monoclonaux ont donc été développées [3]. Les anticorps chimériques sont constitués :

– d'une partie murine variable : les parties distales des segments F(ab') des immunoglobulines ;

– d'une partie humaine constante : les fractions proximales des segments F(ab') et Fc d'une immunoglobuline.

Certains de ces anticorps chimériques, comme l'infliximab (*Remicade*) ou le rituximab (*Mabthera*), sont utilisés dans le traitement des uvéites ou d'autres affections inflammatoires oculaires. La formation d'anticorps humains anti-chimériques (HACA, *Human Anti-chimeric Antibody*) est habituellement rare avec le rituximab, sauf dans certaines pathologies comme le syndrome de Sjögren, mais survient chez près de 60 % des patients traités par infliximab. Leur apparition est corrélée à la diminution de son efficacité et à une augmentation du risque de réactions aiguës lors de la perfusion.

Dans les anticorps humanisés, seules les régions hypervariables (CDR, *Complementary Determing Regions*) des fractions distales de F(ab'), directement responsables de la reconnaissance et de la fixation de l'antigène, sont d'origine murine. L'alemtuzumab (*Mabcampath*), un anti-CD52, fait partie de cette catégorie. L'utilisation de ces anticorps induit l'apparition d'anticorps humains anti-humains (HAHA, *Human Anti-Human Antibody*), mais à une incidence moindre que celle constatée avec les anticorps chimériques.

Des anticorps monoclonaux entièrement humains ont été développés ces dernières années, afin d'en diminuer encore plus l'immunogénicité [4, 5]. C'est le cas de l'adalimumab (*Humira*) ou du golimumab (*Sympony*).

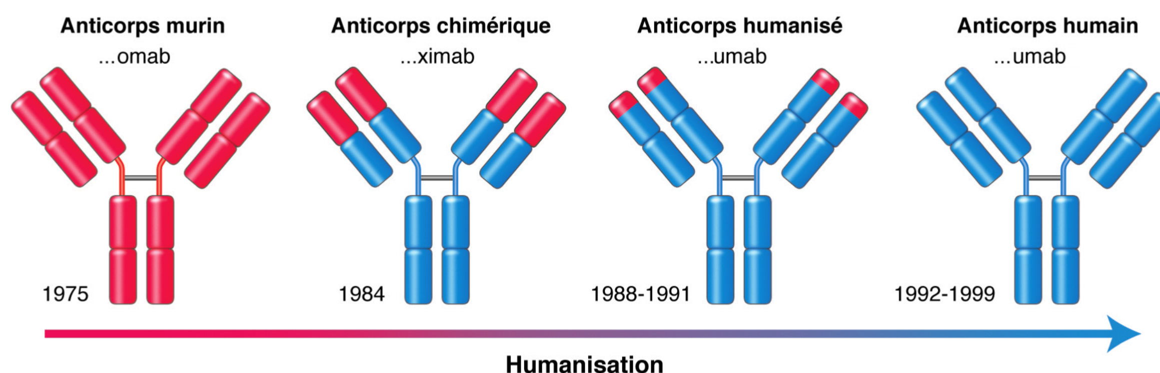


Fig. 58-1 ***Humanisation des anticorps monoclonaux recombinants****. Les séquences de souris sont représentées en rouge, les portions humaines en vert.*

Nomenclature

Les anticorps monoclonaux se classent en fonction :

– de leur fonction ou de leur cible thérapeutique ;

– de leur degré de ressemblance avec les anticorps humains ou la quantité de fragments de souris contenus.

Une nomenclature prenant en compte ces paramètres a été définie (tableau 58-I).

Le nom de tous ces anticorps se termine par « -mab » qui signifie *monoclonal antibody* ou anticorps monoclonal. On peut identifier leur but thérapeutique et leur origine grâce aux lettres qui précèdent.

Le nom des récepteurs solubles se termine par « -cept ». L'etanercept, protéine de fusion associant un fragment Fc d'une IgG humaine et le récepteur soluble p75 du TNFα, appartient à ce groupe.

Anti-TNFα

Les anti-TNFα sont probablement les anticorps monoclonaux les plus utilisés ou, du moins, les plus connus à l'heure actuelle dans le traitement des pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires, en particulier la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Trois molécules sont actuellement disponibles, dont le mécanisme d'action est soit le renforcement de la régulation physiologique du TNFα par son récepteur soluble (étanercept, *Enbrel*), soit l'inhibition de la fixation du TNFα sur ses récepteurs membranaires par les anticorps monoclonaux chimériques (infliximab, *Remicade*) ou humains (adalimumab, *Humira*). D'autres anti-TNFα sont actuellement en cours de développement, qui permettront une administration simplifiée, comme le golimumab ou le certolizumab pegol qui est d'action prolongée (par pégylation de l'anticorps).

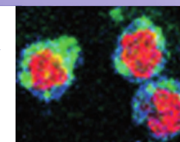
MODES D'ACTION

Le TNFα, cytokine de 17 kDa, a été découvert en 1984 [6, 7]. Il s'agit d'un acteur essentiel de la cascade des cytokines pro-inflammatoires. Il est produit principalement par les monocytes et macrophages activés. Il stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation et l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales ; il induit la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires. Le TNFα exerce notamment un rôle fondamental dans la défense anti-infectieuse. En effet, la formation du granulome en réponse à un stimulus mycobactérien est une réponse immunitaire T-dépendante en grande partie sous la dépendance du TNFα (fig. 58-2) [8, 9]. Le TNFα augmente aussi fortement (cent fois) le pouvoir bactéricide des macrophages [10].

Tableau 58-I – Nomenclature des anticorps monoclonaux.

Préfixe	Maladie ou cible thérapeutique		Origine		Suffixe
Libre	ba[c]- *	(bactérien)			-mab (*monoclonal antibody*)
	ci[r]-	(cœur/circulationp			
	le[s]-	(lésions inflammatoires)	a-	(rat)	
	li[m]-	(immunomodulateur)	axo-	(hybride rat-souris)	
	os-	(os)	e-	(hamster)	
	vi[r]-	(viral)	i-	(chimpanzé)	
	co[l]-	(tumeurs de l'intestin)	o-	(souris)	
	go[t]-	(tumeurs des testicules)	u-	(humain)	
	go[v]-	(tumeurs des ovaires)	xi-	(chimérique)	
	ma[r]-	(tumeurs du sein)	zu-	(humanisé)	
	me[l]-	(mélanome)			
	pr[o]-	(tumeurs de la prostate)			
	tu[m]-	(diverses tumeurs)			

* Pour des raisons de prononciation, la dernière lettre peut être enlevée



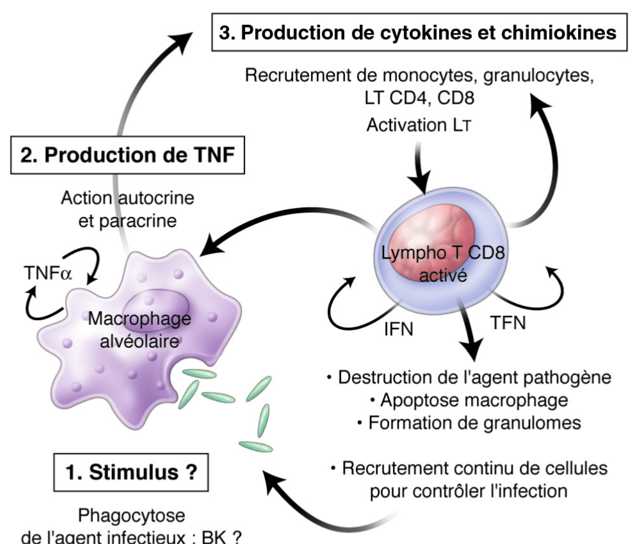


Fig. 58-2 ***Rôle pivot du TNFα dans la formation du granulome.*** *Cas de la réponse anti-*Mycobacterium tuberculosis*. (D'après Gardam* et al. *[10].)*

Le TNFα exerce ses effets après liaison à deux récepteurs différents : le TNFR1 (ou p55), de poids moléculaire 55 kDa ; le TNFR2 (ou p75), de 75 kDa [11]. Le TNFα soluble se lie principalement au TNFR1, alors que le TNFα membranaire se lie préférentiellement au TNFR2 [12]. La voie du TNFR2 joue un rôle prépondérant et plus important que celle du TNFR1 dans la défense anti-infectieuse et la formation du granulome inflammatoire [13] en réponse à une infection mycobactérienne [8] ou dans le cadre d'une maladie granulomateuse, telle que la maladie de Crohn ou la sarcoïdose [14, 15].

L'impact différent de chacun des anti-TNFα sur ces deux voies explique en grande partie leurs différences en termes de tolérance et d'efficacité. Comparativement aux anticorps monoclonaux (infliximab, *Remicade*, et adalimumab, *Humira*), le récepteur soluble (étanercept, *Enbrel*) se fixe presque exclusivement au TNFα soluble et non au TNFα membranaire, préservant ainsi la voie du TNFR2, particulièrement impliquée dans la défense anti-infectieuse (fig. 58-3 et tableau 58-II). L'étanercept est de ce fait associé à un risque infectieux moindre. L'étanercept s'est toutefois révélé moins voire pas efficace dans les maladies granulomateuses, comme la sarcoïdose [16, 17], la maladie de Crohn [18] et la granulomatose de Wegener [19].

ANTI-TNFα EN OPHTALMOLOGIE

Les taux de TNFα dans l'humeur aqueuse sont élevés dans les modèles animaux d'uvéite, tels que l'uvéite induite par l'endotoxine ou l'uvéite auto-immune expérimentale [20, 21]. Cependant, l'utilisation des anti-TNFα à visée préventive ou curative dans ces modèles expérimentaux a abouti à des résultats contradictoires [22-25]. Chez l'homme, les anti-TNFα ont été utilisés dans le traitement des uvéites réfractaires de causes variées, au sein d'études ouvertes principalement [26-33] mais aussi de quelques études randomisées [16, 34, 35], avec une efficacité variable qui semble dépendre du type de molécule [36-39]. Que l'uvéite soit liée ou non à une maladie granulomateuse, les résultats des études rétrospectives et d'une méta-analyse (dans les spondylarthropathies) montrent une supériorité des anticorps monoclonaux anti-TNFα par rapport au récepteur soluble [36-39]. Cependant, aucune étude prospective comparant directement les anti-TNFα entre eux n'a été menée à ce jour.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Les modalités pratiques de prescription et d'administration des anti-TNFα actuellement commercialisés en France sont résumées dans le tableau 58-III.

EFFETS SECONDAIRES, CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les principales contre-indications et précautions d'emploi des anti-TNFα sont résumées dans le tableau 58-IV et détaillées ci-après.

INFECTIONS

Les principales contre-indications des anti-TNFα sont d'ordre infectieux, puisque le TNFα joue un rôle primordial dans la défense anti-infectieuse. Les infections évolutives, les infections sévères et/ou récidivantes comptent donc parmi les contre-indications les plus

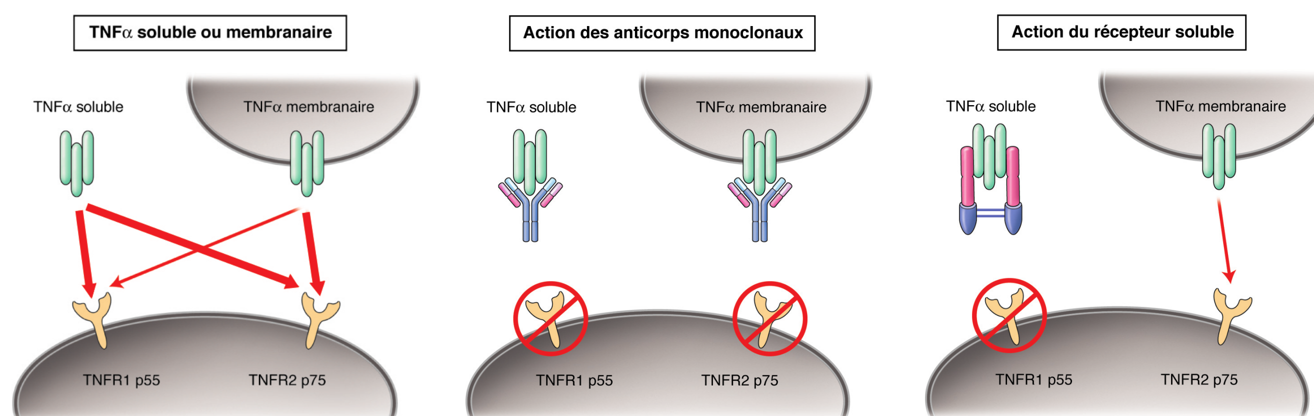


Fig. 58-3 ***Interaction différentielle des TNFα soluble et membranaire avec les récepteurs et mécanismes d'inhibition par les anticorps monoclonaux ou par le récepteur soluble.***

Tableau 58-II – Activités biologiques des anti-TNFα : anticorps monoclonaux *versus* récepteur soluble.

	Anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab)	Récepteur soluble (étanercept)
Fixation au TNFα Fixation du TNFα soluble Fixation du TNFα membranaire	Irréversible Oui Oui	Réversible Oui Non
Action sur la voie du TNFR1 (p55)	Inhibition	Inhibition
Action sur la voie du TNFR2 (p75)	Inhibition	Peu inhibée
Apoptose des cellules cibles	Oui (via le fragment Fc)	Non
Neutralisation de l'action du TNFα	100 %	70 %-90 %
Différences d'efficacité : – maladies non granulomateuses – maladies granulomateuses*	 Actifs Actifs	 Actif Moins actif voire inefficace
Différences de tolérance : – tuberculose – réactions paradoxales	 Risque plus important Risque moindre	 Risque moindre Risque plus important

* Maladie de Crohn, granulomatose de Wegener, sarcoïdose.

Tableau 58-III – Mode d'action et modalités pratiques de prescription et d'administration des anti-TNFα.

		Infliximab	Adalimumab	Étanercept
Nom commercial		*Remicade*	*Humira*	*Enbrel*
Classe		Anticorps monoclonal anti-TNF Chimérique	Anticorps monoclonal anti-TNF Humain	Récepteur soluble p75 du TNF
Année d'AMM		1999	2003	2000
Demi-vie		8-10 jours	14 jours	4 jours
Induction d'anticorps anti-anticorps		~ 60 %	Non	Non
Association recommandée à un immunosuppresseur	Pour des raisons d'efficacité	Oui, dans la polyarthrite rhumatoïde	Oui, dans la polyarthrite rhumatoïde	Oui, dans la polyarthrite rhumatoïde
	Pour des raisons de tolérance	Oui, pour limiter l'apparition d'HAMA	Non nécessaire	Non nécessaire
Initiation et renouvellement de la prescription		Réservé à l'usage hospitalier	Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastro-entérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie ou en médecine interne Renouvellement possible dans l'intervalle en activité libérale ; disponible en officine	Prescription initiale hospitalière Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie Renouvellement possible dans l'intervalle en activité libérale ; disponible en officine
Indications reconnues dans l'AMM		Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Psoriasis	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Maladie de Crohn Psoriasis	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
Voie d'administration		Intraveineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Forme		Poudre pour solution à diluer	Seringue préremplie	Poudre pour solution injectable à reconstituer ou prête à l'emploi
Posologie		5 mg/kg en perfusion intraveineuse sur 2 heures dans 250 cm^3 de sérum physiologique à S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée	25 mg en 2 injections par semaine ou 50 mg en 1 injection par semaine par voie sous-cutanée

importantes des anti-TNFα ; le bilan préthérapeutique doit absolument veiller à dépister une éventuelle infection évolutive.

TUBERCULOSE

De nombreuses biothérapies semblent associées à une augmentation du risque infectieux [40]. Cependant, le risque de développer ou de réactiver une tuberculose est considéré comme un cas à part, spécifique des anti-TNFα. En effet, c'est avec à l'utilisation à large échelle de ces molécules dans les rhumatismes inflammatoires que de nombreux cas de réactivation de tuberculose latente ont été observés.

La description initiale de soixante-dix cas de tuberculose en 2001 chez des patients traités par infliximab a rapidement attiré l'attention sur ce problème [41]. Ces tuberculoses étaient particulièrement sévères, extrapulmonaires dans plus de la moitié des cas, disséminées dans un quart des cas et parfois fatales. Même si la plupart des patients avaient une polyarthrite rhumatoïde, où l'on sait qu'il existe déjà un risque accru de tuberculose en l'absence de traitement par anti-TNFα, l'incidence de cette complication était plus élevée que celle attendue [42]. En 2002, les incidences estimées de cas de tuberculose étaient d'environ 172 pour 200 000 patients traités (230 000 patients-année) avec l'infliximab, et de 38 pour

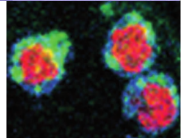


Tableau 58-IV – Contre-indications et précautions d'emploi des anti-TNFα.

Contre-indications
Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères, telles que sepsis, abcès et infections opportunistes
Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA)
Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients
Précautions d'emploi
Antécédent d'infections, y compris la tuberculose
Insuffisance cardiaque (classe I/II de la NYHA)
Antécédent personnel ou familial d'atteintes neurologiques démyélinisantes
Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
Infection par le virus de l'hépatite B
Processus auto-immuns de type lupus érythémateux systémique
Vaccinations avec des vaccins vivants

150 000 (230 000 patients-année) avec l'étanercept [10, 43]. Cette différence d'incidence entre l'infliximab et l'étanercept, confirmée récemment par les données de l'observatoire national RATIO, est probablement liée à leurs différents modes d'action, même si la commercialisation plus tardive de l'étanercept et donc une meilleure prévention du risque de tuberculose, ainsi que la plus large utilisation de l'infliximab en Europe où l'incidence de la tuberculose est plus élevée par rapport aux États-Unis expliquent aussi en partie cette différence entre les deux molécules. Les données actuelles suggèrent que le risque relatif de développer une tuberculose pour les patients recevant de l'infliximab ou de l'adalimumab est multiplié, respectivement, par treize et dix-sept fois par rapport à celui des patients sous étanercept.

Les études épidémiologiques ont montré qu'il s'agissait le plus souvent d'une réactivation d'une tuberculose latente, ancienne et passée inaperçue ou non traitée. La prise en charge de ce risque de réactivation d'une tuberculose latente a fait l'objet de recommandations nationales émises par l'Afssaps en février 2002 et mises à jour en juillet 2005 (tableau 58-V).

La survenue de tuberculose chez les patients traités par anti-TNFα a été drastiquement réduite par l'application de ces recommandations, mais elle n'est pas nulle, reflétant les limites des méthodes de dépistage actuelles, en particulier chez les patients déjà immunodéprimés par des traitements antérieurs (corticoïdes, immunosuppresseurs). La place des nouvelles techniques de dépistage de la tuberculose — comme la mesure de la production d'interféron en réponse à une stimulation par des antigènes de

Tableau 58-V – Recommandations nationales de l'Afssaps sur la prise en charge du risque de réactivation de tuberculose (mise à jour en juillet 2005) : Définitions et prise en charge.

Définitions de la tuberculose latente et de la tuberculose active
La première situation, la tuberculose latente, fait référence : – soit à une primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère) ; – soit aux sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse : - ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins six mois comprenant au moins deux mois de l'association rifampicine et pyrazinamide ; - ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire ; - ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (plus de 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement ; - ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.
La deuxième situation fait référence aux sujets suspects de tuberculose active, qui devront bénéficier d'un bilan diagnostic complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet. Lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNFα doit être différé.
Bilan préthérapeutique : évaluation du risque de tuberculose latente ou active
Le bilan préthérapeutique doit donc comporter : – un interrogatoire détaillé comportant : - la notion et date de vaccination par le BCG et résultat des IDR anciennes ; - la notion de contage (y compris dans l'enfance) ; - la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays d'endémie) ; - les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active) ; - la notion de traitement antituberculeux antérieur (médicaments, dose et durée) ; – la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extrapulmonaires. Les examens à pratiquer sont donc : – une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé ; – une intradermoréaction à 5 UI de tuberculine (0,1 ml) chez tous les patients. (Les 5 UI de la nouvelle spécialité *Tubertest* correspondent aux 10 UI de l'ancienne spécialité). La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite. Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte « patient » qui sera délivrée au patient avec le traitement.
Une fois ces examens réalisés, soit ils sont tous négatifs et le traitement anti-TNFα peut être initié, soit ils sont en faveur d'une tuberculose active et la mise en route du traitement doit être différée, soit ils ont dépisté une tuberculose latente (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse) qui doit être prise en charge comme suit.
Prise en charge de la tuberculose latente
Avant d'instaurer un traitement par anti-TNFα, il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse. Les modalités du traitement prophylactique font appel à trois schémas thérapeutiques possibles : – rifampicine (*Rifadine*), 10 mg/kg/j en une seule prise, + isoniazide (*Rimifon*), 4 mg/kg/j pendant trois mois ; ou association rifampicine + isoniazide (*Rifinah*), 2 cp./j en une seule prise, pendant trois mois, qui permet une administration simplifiée ; – l'isoniazide seul (*Rimifon*) : 5 mg/kg/j, pendant neuf mois, alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques ; – en cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide : rifampicine (*Rifadine*), 10 mg/kg/j, + pyrazinamide (*Pirilène*), 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant deux mois avec une surveillance stricte des transaminases. Ce schéma est à éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre traitement hépatotoxique (comme le méthotrexate, par exemple). Cette prévention doit être mise en route au moins trois semaines avant la première injection d'anti-TNFα. La surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique. Il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Mycobacterium tuberculosis (et non du BCG) — est actuellement en cours d'évaluation.

Selon les dernières recommandations de l'Afssaps, tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à six mois après la dernière injection d'anti-TNFα. La prise en charge des suspicions de tuberculose ou des tuberculoses avérées survenant sous anti-TNFα est maintenant bien codifiée (tableau 58-VI).

Autres infections bactériennes

Les premiers essais thérapeutiques évaluant les anti-TNFα ne retrouvaient pas d'augmentation franche du risque infectieux, mais une méta-analyse de toutes ces études a finalement montré une fréquence accrue d'infections graves chez les patients traités par anti-TNFα, avec risque relatif d'au moins 2 par rapport aux groupes contrôles [44]. Les données des études post-marketing et de plusieurs études cas-contrôles ont également retrouvé cette augmentation du risque d'infection grave, d'environ deux à trois fois, avec une prévalence de 6 % à 18 % et une incidence de 6 pour 100 patients-année [45-48]. En particulier, outre le problème de la tuberculose, il convient d'être vigilant vis-à-vis de certaines autres infections comme la listériose, l'histoplasmose ou encore la coccidioïdomycose et quelques autres infections opportunistes [49, 50].

Infections virales chroniques

Cas de l'hépatite B

Une réactivation virale B est possible [51], mais entraînant rarement une aggravation de la pathologie hépatique sous-jacente [52]. Des cas d'hépatite aiguë ont toutefois été rapportés avec, parfois, une issue fatale [53-55]. Chez les porteurs du virus de l'hépatite B, si un traitement par anti-TNFα est nécessaire, une discussion préalable au traitement avec l'hépatologue est donc indispensable. De même, un suivi régulier du bilan hépatique chez les patients infectés chroniques tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt s'avère nécessaire. Chez les patients qui développent une réactivation du virus de l'hépatite B, l'anti-TNFα doit être arrêté et un traitement antiviral efficace doit être initié.

Cas de l'hépatite C

En se fondant sur les données de petites études ouvertes, il ne semble pas y avoir de risque de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les sujets infectés chroniques, ni de perturbation du bilan hépatique sous anti-TNFα [52, 56-60].

Cas du VIH

Il existe à l'heure actuelle très peu de données sur l'utilisation de ces molécules chez les patients infectés par le VIH. Ces données, globalement rassurantes, sont issues uniquement de cas cliniques isolés [61-64] ou de séries de quelques patients [65] dont l'infection par VIH était bien contrôlée et qui ont été mis sous anti-TNFα pour un rhumatisme inflammatoire réfractaire [60].

Autres effets indésirables, précautions d'emploi ou contre-indications

Réactions au site de l'injection

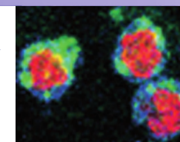
Les réactions cutanées au site d'injection sont habituellement bénignes et se voient avec les anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée. Leur incidence est d'environ 40 % chez les patients sous étanercept et 20 % chez les patients sous adalimumab. Elles surviennent surtout au cours du premier mois de traitement. Elles peuvent se manifester par des douleurs, une tuméfaction, un érythème ou un prurit. Leur durée moyenne est de trois à cinq jours. La majorité de ces réactions ne nécessitent aucun traitement. Elles peuvent parfois nécessiter un traitement par topiques corticostéroïdes ou des antihistaminiques oraux. Ces réactions sont généralement transitoires et ne réapparaissent pas la plupart du temps lors de la poursuite du traitement.

Manifestations d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité se voient quasiment exclusivement avec l'infliximab, administré par voie intraveineuse. Une réaction

Tableau 58-VI – Recommandations nationales de l'Afssaps sur la prise en charge de la réactivation de tuberculose (mise à jour en juillet 2005). Conduite à tenir devant une suspicion de tuberculose survenant sous anti-TNFα.

En cas de suspicion de tuberculose survenant sous anti-TNFα
Les examens suivants devront être réalisés : recherche de BK, 3 jours de suite, par crachats ou tubages ; IDR à la tuberculine (mais un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif chez les patients immunodéprimés ou sévèrement malades) ; radiographie pulmonaire, éventuellement complétée d'un scanner thoracique. Les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie, par exemple) et les manifestations cliniques.
Il convient bien évidemment, en cas de suspicion et *a fortiori* de confirmation du diagnostic de tuberculose, d'arrêter le traitement anti-TNFα
Traitement d'une tuberculose survenant sous anti-TNFα
Quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois [l'éthambutol étant particulièrement utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance (patient originaire d'un pays d'endémie)], poursuivie ensuite par une bithérapie : rifampicine + isoniazide. Le traitement peut être simplifié par utilisation de *Rifater* (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) à la dose journalière d'un comprimé pour 12 kg + éthambutol pendant les deux premiers mois, puis *Rifinah* 2 cp./j pendant quatre mois.
La durée totale du traitement antituberculeux dépend de la localisation : – tuberculose pulmonaire ou monoganglionnaire : six à neuf mois ; – tuberculose disséminée ou pluriganglionnaire : neuf mois (l'évolution étant souvent lentement favorable) ; – tuberculoses osseuses ou neuroméningée : douze mois au moins.
La surveillance du traitement est celle d'un traitement antituberculeux classique
Reprise de l'anti-TNFα
En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNFα avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNFα est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK). En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par anti-TNFα.



d'hypersensibilité immédiate est définie comme survenant pendant ou dans les deux heures suivant la perfusion. Leur fréquence est d'environ 20 % chez les patients traités par infliximab. Elles sont le plus souvent bénignes, à type de céphalées, hyperthermie, nausées ou frissons, et s'associent parfois à des manifestations urticariennes, un prurit ou des douleurs thoraciques. Il peut parfois s'agir de véritables réactions anaphylactiques sévères (moins de 1 % des cas), liées à la présence d'anticorps anti-chimériques anti-infliximab (HACA) [66]. Elles surviennent le plus souvent au cours des premières perfusions ou lors de la reprise du traitement après une interruption prolongée et nécessitent une vigilance particulière au début de la perfusion.

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont peu fréquentes (environ 2 %) et surviennent aussi plus volontiers à la reprise d'un traitement après des arrêts prolongés [67, 68]. Elles sont dues à la formation de complexes immuns (infliximab-anticorps anti-infliximab) et partagent les mécanismes physiopathologiques de la maladie sérique. Elles surviennent entre trois et douze jours après la perfusion et se manifestent par des myalgies et/ou des arthralgies accompagnées de fièvre, rash, éventuellement de prurit, d'un œdème de la face ou des mains, d'une dysphagie, d'une urticaire, de céphalées.

Par ailleurs, les HACA peuvent aussi être responsables d'une diminution ou d'une perte de d'efficacité du traitement. Il est donc recommandé de prescrire l'infliximab en association avec un immunosuppresseur (par exemple, le méthotrexate ou l'azathioprine), afin de réduire ce risque d'apparition d'HACA.

Anticorps antinucléaires et lupus induits

L'induction d'autoanticorps, en particulier d'anticorps antinucléaires, a été rapportée avec tous les anti-TNFα. Leur fréquence varie selon la molécule. Elle est d'environ 50 % pour l'infliximab et de 11 % pour l'adalimumab et l'étanercept. La fréquence des anti-ADN est plus rare : 17 % pour l'infliximab et 3 % pour l'étanercept. Enfin, les cas de lupus induit manifestes cliniquement sont exceptionnels et il n'y a habituellement pas d'atteinte d'organe majeur [69].

Atteintes neurologiques démyélinisantes

Les anti-TNFα ont été associés à de rares cas de névrites optiques, de convulsions, d'apparition *de novo* ou de nouvelles poussées d'atteintes démyélinisantes centrales [70], y compris de poussées de sclérose en plaques, ainsi qu'à des atteintes démyélinisantes périphériques, à type de syndrome de Guillain-Barré ou de polyradiculonévrite chronique [71, 72]. En cas d'apparition de symptômes évocateurs de maladie démyélinisante, il est donc recommandé d'interrompre le traitement par anti-TNFα.

Les anti-TNFα sont de plus contre-indiqués en cas d'antécédent personnel ou familial de pathologie démyélinisante.

Néoplasies et lymphomes

Le TNFα est impliqué dans la défense antitumorale. Le risque à long terme des anti-TNFα est encore mal connu et difficile à évaluer précisément. Une méta-analyse récente des essais thérapeutiques avec les anti-TNFα semble montrer une augmentation du risque néoplasique sous anti-TNFα par rapport au groupe contrôle [44]. Cependant, deux situations doivent être distinguées : le cas des tumeurs solides d'une part et celui des lymphomes d'autre part. Concernant les tumeurs solides, il est à l'heure actuelle difficile de conclure mais il semble que le risque ne soit que peu ou pas augmenté [73]. Les données de l'observatoire français RATIO semblent montrer un risque plus élevé de lymphome, en particulier chez les patients traités par anti-TNFα [73-75]. La polyarthrite rhumatoïde, surtout si elle active, est cependant en elle-même un facteur de risque de développer un lymphome [76, 77]. Il semblerait que les anticorps monoclonaux soient plus à risque d'induire des hémopathies que le récepteur soluble.

Les patients ayant un antécédent néoplasique de moins de cinq ans (sauf s'il s'agit d'un simple carcinome basocellulaire) ont généralement été exclus de tous les essais thérapeutiques et ne devraient donc pas recevoir d'anti-TNFα.

Manifestations paradoxales (exacerbation de la maladie sous-jacente) et uvéite survenant ou s'aggravant sous anti-TNFα

Des manifestations comportant des aggravations ou inductions de psoriasis, un déclenchement de vascularites cutanées, l'apparition de nodules rhumatoïdes ou de granulomatoses systémiques chez des patients traités par anti-TNFα, principalement par le récepteur soluble (étanercept, *Enbrel*), pour diverses indications ont été décrites. Des uvéites déclenchées ou aggravées de manière paradoxale chez des patients traités par anti-TNFα pour des spondylarthropathies mais aussi chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont aussi été rapportées, ces derniers n'ayant pas *a priori* de raison de faire d'uvéite [32, 78, 79].

De ce fait :

– pour le traitement des uvéites, l'utilisation de l'infliximab ou l'adalimumab est préférable (à l'utilisation de l'étanercept) ;

– en cas d'apparition ou d'aggravation d'une uvéite sous anti-TNFα, si celui-ci semble être responsable de cette complication (délai d'apparition évocateur, pathologie sous-jacente non connue pour être associée à des uvéites...), il convient d'arrêter l'anti-TNFα :

- s'il s'agit de l'étanercept, on peut proposer son remplacement par un anticorps monoclonal (infliximab ou adalimumab) ;
- si l'uvéite apparaît sous un anticorps monoclonal anti-TNFα (infliximab, adalimumab), on proposera plutôt un changement de classe thérapeutique (par exemple, passage à un anti-CD20, rituximab, si la pathologie de fond est une polyarthrite rhumatoïde).

Insuffisance cardiaque

Les résultats d'un essai thérapeutique randomisé contrôlé évaluant l'infliximab contre placebo dans l'insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (grade III ou IV de la classification de la *New York Heart Association*, NYHA) [80] ont en fait révélé une augmentation significative de la mortalité et du nombre d'hospitalisation dans le groupe traité par anti-TNFα. Cependant l'infliximab (*Remicade*) était administré dans cette étude à forte dose (10 mg/kg par perfusion) et un certain nombre de patients avaient une insuffisance cardiaque décompensée préalable (œdème aigu pulmonaire). Cette contre-indication des anti-TNFα ne concerne donc que les patients ayant une insuffisance cardiaque de grade III/IV, mais il convient d'être prudent chez tous les insuffisants cardiaques.

Anomalies biologiques

Quelques cas de pancytopénie et d'aplasie médullaire ont été rapportés sous anti-TNFα. La rareté de ces manifestations doit inciter à en rechercher une autre explication. Une augmentation des enzymes transaminases, des ALAT surtout, est possible, habituellement transitoire et résolutive tout en poursuivant le traitement.

SUIVI DU TRAITEMENT

Le suivi du traitement doit comporter l'évaluation de la réponse au traitement bien sûr, mais aussi l'évaluation régulière de sa tolérance. Aucun suivi biologique systématique n'est nécessaire ni recommandé sous anti-TNFα, mais la prise de traitements concomi-

tants (corticoïdes, immunosuppresseurs) et la pathologie responsable de l'uvéite (si elle secondaire) nécessitent habituellement un suivi biologique régulier.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

GROSSESSE

Tous les anti-TNFα sont contre-indiqués pendant la grossesse et pendant la durée de l'allaitement. Aucune toxicité n'a été rapportée chez l'animal et un certain nombre de grossesses menées sous anti-TNFα, impossible à arrêter en raison de la gravité de la maladie sous-jacente, et non compliquées ont été rapportées. Cependant, il est à noter que quelques cas de syndrome de VATER (syndrome malformatif pouvant associer des anomalies vertébrales, anales, trachéales, œsophagiennes, rénales et des membres) ont été rapportés, sans qu'un lien évident puisse être fait avec le traitement anti-TNFα [81]. Une discussion collégiale s'impose en cas de désir de grossesse ou de grossesse survenant sous anti-TNFα.

GESTE CHIRURGICAL

Le traitement par anti-TNFα augmente le risque infectieux. Quand un geste chirurgical est programmé, il est recommandé d'arrêter les traitements anti-TNFα en tenant compte de leur demi-vie : l'infliximab et l'adalimumab doivent donc, dans la mesure du possible, être arrêtés quatre semaines avant l'intervention, et l'étanercept deux semaines avant.

VACCINATIONS

Les vaccins vivants (BCG, varicelle, rougeole-oreillons-rubéole, fièvre jaune, typhoïde, poliomyélite orale) ne doivent pas être administrés chez les patients sous anti-TNFα. Pour les autres vaccinations, par exemple antigrippale et anti-pneumococcique, les données récentes sont en faveur d'une parfaite innocuité et d'une réponse vaccinale conservée.

FICHES PRATIQUES

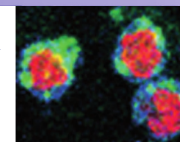
Des fiches pratiques, régulièrement mises à jour, sur l'utilisation des anti-TNFα sont disponibles sur le site du CRI (Club rhumatisme et inflammation, www.cri-net.com).

Autres biothérapies

De nombreuses autres biothérapies sont actuellement disponibles et beaucoup plus encore en cours de développement dans de très

Tableau 58-VII – Autres biothérapies utilisées dans les uvéites.

	Anti-CD25	Anti-CD52	Anti-CD20	Anti-IL-1
Molécules	Daclizumab (*Zenapax*)	Alemtuzumab (*Mabcampath*)	Rituximab (*Mabthéra*)	Anakinra (*Kineret*)
Cible thérapeutique	Lymphocyte T	Lymphocytes B et T	Lymphocytes B	IL-1
Classe	Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le complexe Tac du récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (exprimé sur les cellules T activées)	Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52 (marqueur membranaire de tous les lymphocytes B et T matures)	Anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 (marqueur membranaire spécifique du lymphocyte B mature)	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1R)
Année d'AMM	1999	2001	1997 (Lymphomes) 2006 (Polyarthrite rhumatoïde)	2002
Indications reconnues par l'AMM	Prophylaxie du rejet aigu d'organe	Leucémie lymphoïde chronique	Lymphome malin B Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde
Posologie proposée (À définir dans les uvéites)	1 mg/kg tous les 14 jours pendant 3 mois puis espacement toutes les 3 puis 4 semaines	10 à 12 mg par jour pendant 5 jours	2 perfusions à 1 000 mg à 14 jours d'intervalle Ou : 4 perfusions à 375 mg/m^2 à 7 jours d'intervalle Renouvellement éventuel tous les six mois	1 injection de 100 mg tous les jours
Voie d'administration	Intraveineux	Intraveineux	Intraveineux	Sous-cutanée
Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des composants Allaitement	Hypersensibilité à l'un des composants Infection générale évolutive Infection à VIH. Tumeurs malignes Grossesse, allaitement	Hypersensibilité à l'un des composants Infection sévère évolutive Insuffisance cardiaque sévère ou non contrôlée	Hypersensibilité à l'un des composants Insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min)
Effets indésirables	Réaction immédiate à la perfusion (rare) Infections Cytopénie Cytolyse hépatique Immunogenicité	Très fréquents (+++) Réaction à la perfusion immédiate (fréquente) ou retardée (rare) Infections Cytopénie Anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrite chronique	Réaction à la perfusion, immédiate (fréquente à la première perfusion) ou retardée (rare) Infections Cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (chez des patients lupiques)	Réaction au point d'injection Infections graves Neutropénie Immunogénicité



nombreux domaines de la médecine. Certaines de ces biothérapies, déjà utilisées pour soigner d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires réfractaires aux traitements conventionnels, ont commencé à être utilisées dans le traitement des uvéites ou d'autres atteintes ophtalmiques [1, 82-85]. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 58-VII.

DACLIZUMAB (*ZENAPAX*)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (IL-2^R, exprimé à la surface des lymphocytes T activés). Il a initialement été développé pour la prévention du rejet aigu lors des greffes rénales, puis dans le traitement de la sclérose en plaques, du psoriasis et de certaines hémopathies. Des résultats intéressants ont été obtenus chez l'animal dans des modèles expérimentaux d'uvéite. Il a été utilisé chez l'homme avec des résultats prometteurs chez des patients atteints d'uvéites graves de causes variées (maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, choroïdite multifocale, choriorétinopathie de type *birdshot*, sarcoïdose...) mettant en jeu le pronostic visuel [86, 87].

ALEMTUZUMAB (*MABCAMPATH*)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52 (marqueur pan-lymphocytaire). Utilisé initialement en hématologie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, il s'agit d'un puissant immunosuppresseur, associé à un risque majeur d'effets secondaires (tableau 58-VII). Il a été utilisé chez un très petit nombre de patients atteints de diverses affections inflammatoires oculaires avec une certaine efficacité [88, 89].

RITUXIMAB (*MABTHERA*)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 (marqueur membranaire spécifique du lymphocyte B mature). Sa liaison au CD20 entraîne une destruction des cellules cibles, responsable d'une profonde déplétion en lymphocytes B. Il a été développé et utilisé avec succès dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B. Son utilisation s'est ensuite étendue aux pathologies auto-immunes et inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, avec le plus souvent des résultats intéressants. Son utilisation en ophtalmologie reste encore anecdotique [85] et limitée aux manifestations oculaires associées aux lymphomes [90], avec des essais d'administration par voie intraoculaire [91], ou à certaines complications oculaires de la maladie de Gougerot-Sjögren [92-94].

ANAKINRA (*KINERET*)

L'anakinra n'est pas un anticorps monoclonal ni une protéine de fusion. Il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Initialement développé dans la polyarthrite rhumatoïde, il a rapidement été surpassé par les anti-TNFα dans cette indication. Le rôle de l'IL-1 a été soulevé dans différents modèles expérimentaux d'uvéites, mais l'efficacité de cette molécule chez l'animal est incertaine [95, 96]. Cette molécule n'a pour l'instant été utilisée que de façon très anecdotique [84].

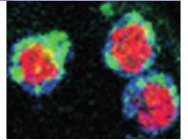
CONCLUSION

Le développement des thérapeutiques ciblées est en plein essor dans de nombreux domaines, notamment pour le traitement des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires. Toutes ces molécules exposent à un certain nombre d'effets secondaires, notamment infectieux ; leur indication doit donc être discutée au cas par cas au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Certaines molécules semblent prometteuses pour le traitement des uvéites, mais leur utilisation est actuellement limitée aux uvéites réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels. Les anti-TNFα, pour lesquels le plus de données d'efficacité et de tolérance sont disponibles, ont été jusqu'à présent les plus utilisés dans cette indication ophtalmologique. Parmi ceux-ci, il semble préférable d'utiliser les anticorps monoclonaux plutôt que le récepteur soluble. Certaines autres biothérapies auront probablement aussi, dans un avenir proche, une place dans l'arsenal thérapeutique des uvéites réfractaires.

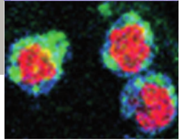
BIBLIOGRAPHIE

[1] Rodrigues EB, Farah ME, Maia M *et al.* Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009, *28* : 117-144.
[2] Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975, *256* : 495-497.
[3] Berger M, Shankar V, Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci* 2002, *324* : 14-30.
[4] Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006, *29* : 1-9.
[5] Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F, *et al*. Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies. *Immunol Today* 2000, *21* : 364-370.
[6] Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE *et al.* Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985, *260* : 2345-2354.
[7] Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD *et al.* Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985, *316* : 552-554.
[8] Bean AG, Roach DR, Briscoe H *et al.* Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999, *162* : 3504-3511.
[9] Flynn JL, Goldstein MM, Chan J *et al.* Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995, *2* : 561-572.
[10] Gardam MA, Keystone EC, Menzies R *et al.* Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, *3* : 148-155.
[11] Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000, *119* : 1148-1157.
[12] Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001, *344* : 907-916.
[13] Jacobs M, Brown N, Allie N *et al*. Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. *Pathobiology* 2000, *68* : 68-75.
[14] Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J *et al*. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990, *115* : 36-42.
[15] Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G *et al.* Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2^R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, *156* : 1586-1592.
[16] Baughman RP, Lower EE, Bradley DA *et al*. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005, *128* : 1062-1047.
[17] Utz JP, Limper AH, Kalra S *et al.* Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003, *124* : 177-185.

[18] Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB *et al.* An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001, *120* : 1330-1338.
[19] Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005, *352* : 351-361.
[20] De Vos AF, Klaren VN, Kijlstra A. Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 3873-3883.
[21] Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M *et al.* The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, *35* : 3884-3889.
[22] Kasner L, Chan CC, Whitcup SM *et al*. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, *34* : 2911-2917.
[23] Rosenbaum JT, Boney RS. Failure to inhibit endotoxin-induced uveitis with antibodies that neutralize tumor necrosis factor. *Reg Immunol* 1993, *5* : 299-303.
[24] Rosenbaum JT, Han YB, Park JM *et al*. Tumor necrosis factor-alpha is not essential in endotoxin induced eye inflammation: studies in cytokine receptor deficient mice. *J Rheumatol* 1998, *25* : 2408-2416.
[25] Avunduk MC, Avunduk AM, Oztekin E *et al.* Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats. *Exp Eye Res* 2004, *79* : 357-365.
[26] Ohno S, Nakamura S, Hori S *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004, *31* : 1362-1368.
[27] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS *et al.* A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 903-912.
[28] Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M *et al.* Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 2478-2484.
[29] Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B *et al.* Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 962-964.
[30] Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P *et al.* Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis : results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2008 (disponible en ligne).
[31] Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Serrano JL *et al*. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008, *24* : 613-614 ; author reply 614.
[32] Smith JR, Levinson RD, Holland GN *et al.* Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001, *45* : 252-257.
[33] Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG *et al*. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001, *358* : 295-296.
[34] Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, *53* : 18-23.
[35] Foster CS, Tufail F, Waheed NK *et al.* Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 437-440.
[36] Galor A, Perez VL, Hammel JP *et al*. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006, *113* : 2317-2323.
[37] Braun J, Baraliakos X, Listing J *et al*. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 2447-2451.
[38] Guignard S, Gossec L, Salliot C *et al.* Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006, *65* : 1631-1634.
[39] Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007, *56* : 3248-3252.
[40] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009, *68* : 25-32.
[41] Keane J, Gershon S, Wise RP *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, *345* : 1098-1104.
[42] Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C *et al.* Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003, *30* : 1436-1439.
[43] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003, *62 Suppl 2* : ii2-ii9.
[44] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006, *295* : 2275-2285.
[45] Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A *et al*. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003, *42* : 617-621.
[46] Listing J, Strangfeld A, Kary S *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005, *52* : 3403-3412.
[47] Neven N, Vis M, Voskuyl AE *et al.* Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 645-646.
[48] Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A *et al.* Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice : a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007, *46* : 327-334.
[49] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004, *63 Suppl 2* : ii2-ii12.
[50] Wallis RS, Broder MS, Wong JY *et al*. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004, *38* : 1261-1265.
[51] Wendling D, Auge B, Bettinger D *et al.* Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 788-789.
[52] Roux CH, Brocq O, Breuil V *et al*. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, *45* : 1294-1297.
[53] Millonig G, Kern M, Ludwiczek O *et al*. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006, *12* : 974-976.
[54] Michel M, Duvoux C, Hezode C *et al*. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003, *30* : 1624-1625.
[55] Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008, *38* : 208-217.
[56] Oniankitan O, Duvoux C, Challine D *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004, *31* : 107-109.
[57] Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA *et al*. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003, *62* : 1078-1082.
[58] Marotte H, Fontanges E, Bailly F *et al.* Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007, *46* : 97-99.



[59] Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004, *51* : 800-804.
[60] Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S *et al.* Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev* 2008, *8* : 100-103.
[61] Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K *et al*. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000, *75* : 1093-1098.
[62] Bartke U, Venten I, Kreuter A *et al.* Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol* 2004, *150* : 784-786.
[63] Sellam J, Bouvard B, Masson C *et al.* Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007, *74* : 197-200.
[64] Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003, *30* : 407-411.
[65] Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007, *13* : 79-80.
[66] Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA *et al.* Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002, *29* : 667-677.
[67] Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL *et al.* Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002, *8* : 186-191.
[68] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002, *359* : 1541-1549.
[69] Shakoor N, Michalska M, Harris CA *et al*. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002, *359* : 579-580.
[70] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR *et al.* Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001, *44* : 2862-2869.
[71] Shin IS, Baer AN, Kwon HJ *et al*. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006, *54* : 1429-1434.
[72] Richez C, Blanco P, Lagueny A *et al*. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology* 2005, *64* : 1468-1470.
[73] Geborek P, Bladstrom A, Turesson C *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 699-703.
[74] Askling J, Fored CM, Baecklund E *et al.* Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 1414-1420.
[75] Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007, *56* : 1433-1439.
[76] Baecklund E, Ekbom A, Sparen P *et al*. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998, *317* : 180-181.
[77] Prior P, Symmons DP, Hawkins CF *et al*. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984, *43* : 128-131.
[78] Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 925.
[79] Tiliakos AN, Tiliakos NA. Ocular inflammatory disease in patients with RA taking etanercept: is discontinuation of etanercept necessary? *J Rheumatol* 2003, *30* : 2727.
[80] Chung ES, Packer M, Lo KH *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003, *107* : 3133-3140.
[81] Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006, *33* : 1014-1017.
[82] Michalova K, Lim L. Biologic agents in the management of inflammatory eye diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, *8* : 339-347.
[83] Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2008, *19* : 535-540.
[84] Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007, *18* : 481-486.
[85] Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006, *34* : 365-374.
[86] Nussenblatt RB, Fortin E, Schiffman R *et al.* Treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis with the humanized anti-Tac mAb: a phase I/II clinical trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, *96* : 7462-7466.
[87] Nussenblatt RB, Thompson DJ, Li Z *et al.* Humanized anti-interleukin-2 (IL-2) receptor alpha therapy: long-term results in uveitis patients and preliminary safety and activity data for establishing parameters for subcutaneous administration. *J Autoimmun* 2003, *21* : 283-293.
[88] Dick AD, Meyer P, James T *et al.* Campath-1H therapy in refractory ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 107-109.
[89] Wertheim MS, Ross AH, Tole DM. The use of Campath in severe peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. *Eye* 2006, *20* : 1453-1454.
[90] Shome D, Esmaeli B. Targeted monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy for lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2008, *19* : 414-421.
[91] Kitzmann AS, Pulido JS, Mohney BG *et al.* Intraocular use of rituximab. *Eye* 2007, *21* : 1524-1527.
[92] Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B *et al*. Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjogren's syndrome with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2005, *64* : 1087-1088.
[93] Tappeiner C, Heinz C, Specker C *et al*. Rituximab as a treatment option for refractory endogenous anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2007, *39* : 184-186.
[94] Zapata LF, Agudelo LM, Paulo JD *et al*. Sjogren keratoconjunctivitis sicca treated with rituximab. *Cornea* 2007, *26* : 886-887.
[95] Lim WK, Fujimoto C, Ursea R *et al.* Suppression of immune-mediated ocular inflammation in mice by interleukin 1 receptor antagonist administration. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 957-963.
[96] Rosenbaum JT, Boney RS. Activity of an interleukin 1 receptor antagonist in rabbit models of uveitis. *Arch Ophthalmol* 1992, *110* : 547-549.



CHAPITRE 59

Conséquences cornéennes des uvéites

J.-L. BOURGES

Les uvéites, généralement lorsqu'elles sont antérieures ou intermédiaires, entraînent parfois des conséquences sur la cornée. Une complication cornéenne typique d'épisode d'uvéite est la kératopathie en bandelette. Une insuffisance endothéliale transitoire ou irréversible peut aussi compliquer une uvéite. Les précipités endothéliaux rétrodescemétiques n'appartiennent pas à proprement parler aux complications cornéennes des uvéites car ils correspondent à du matériel (cellulaire ou non) en suspension dans l'humeur aqueuse, simplement déposé ou agrégé sur la surface cornéenne endothéliodescemétique.

Kératopathie en bandelette

ÉTIOLOGIE RELATIVE AUX UVÉITES

UVÉITES CHRONIQUES

L'expérimentation animale a montré, sur un modèle de lapin, qu'on pouvait induire la survenue d'une kératite en bandelette chez des animaux hypercalcémiques, uniquement dans les yeux ayant ou ayant eu une uvéite. De plus, l'intensité de la kératite en bandelette semble être proportionnelle à l'intensité de l'uvéite expérimentale [1]. Il semble donc que l'inflammation uvéale favorise la survenue d'une kératite en bandelette. Tous les types d'inflammation d'origine systémique ne semblent cependant pas avoir le même retentissement sur la cornée, comme le suggèrent les observations chez les souris possédant des génotypes favorables aux maladies auto-immunes ou arthritiques [2, 3].

ARTHRITE CHRONIQUE JUVÉNILE

L'arthrite chronique juvénile affecte principalement les filles avec un pic d'incidence vers l'âge de trois ans. Elle est habituellement pauciarticulaire. Les enfants atteints d'arthrite chronique juvénile sont d'autant plus susceptibles de développer une uvéite qu'ils ont un profil d'anticorps antinucléaires positif [4]. Jusqu'à 95 % des patients atteints d'arthrite chronique juvénile pourraient développer une uvéite [5]. L'incidence de la kératite en bandelette chez ces patients atteints d'arthrite chronique juvénile semble variable selon les séries publiées, allant de 5 % à plus de 66 % [6-10].

PHYSIOPATHOLOGIE

NON SPÉCIFIQUE

La kératopathie en bandelette est caractérisée par une accumulation de dépôts calcaires (phosphate de calcium, hydroxyapatite ou carboxyapatite) ou, plus rarement, de dépôts protéiques non calciques à la surface de la cornée [11, 12]. Ces dépôts progressifs gris clair ou parfois bruns débutent généralement dans l'aire de la fente palpébrale, habituellement au méridien 3 h-9 h, de manière adjacente au limbe (fig. 59-1), pour s'étendre ensuite vers l'axe visuel qu'ils peuvent totalement occlure (fig. 59-2a). Dans les couches cornéennes, ils s'accumulent dans l'épithélium, la couche de Bow-

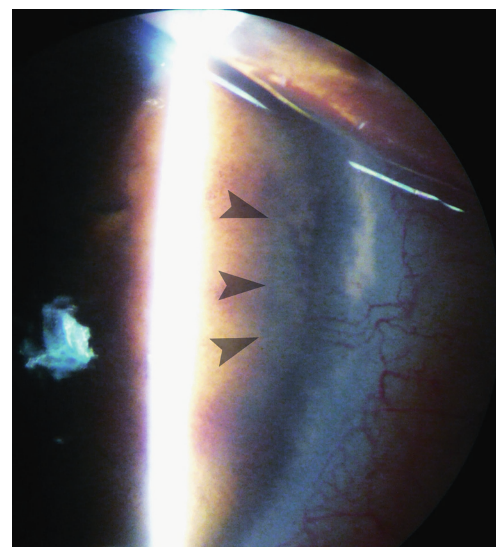


Fig. 59-1 ***Kératopathie en bandelette.*** *Généralement, la kératopathie en bandelette (têtes de flèche) se manifeste initialement par l'apparition d'une plaque blanchâtre sous-épithéliale située dans la zone paralimbique, sur le méridien 3 h-9 h, dans l'aire de la fente palpébrale.*

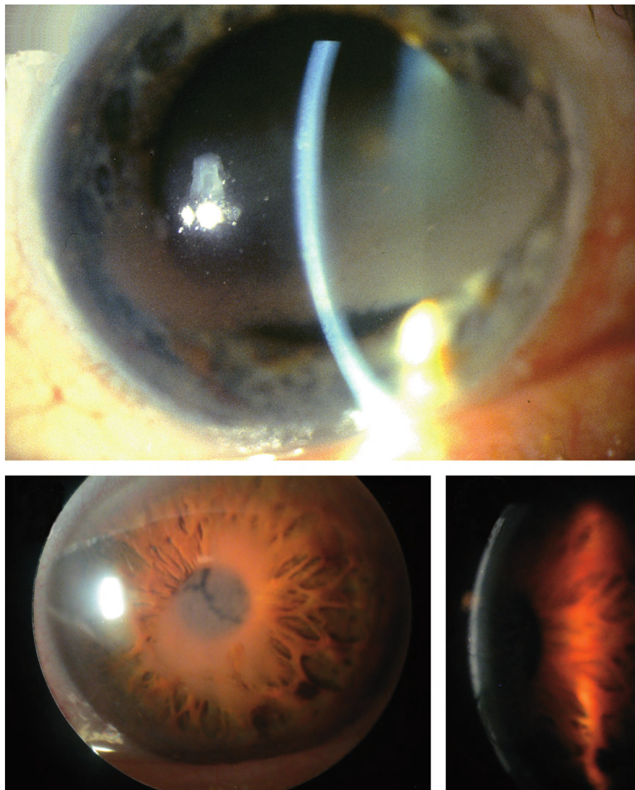


Fig. 59-2 ***Kératopathie en bandelette*. a.** *Elle implique typiquement l'axe visuel dans l'aire de la fente palpébrale (Cliché de G. Renard).* **b.** *et* **c.** *Lorsqu'elle complique une uvéite chronique traitée par corticoïdes topiques contenant des phosphates, elle peut être de distribution atypique (b), mais toujours superficielle au niveau de l'épithélium et de la couche de Bowman (c, en fente lumineuse).*

a | b | c

man (fig. 59-3), parfois en la clivant[13], et, plus rarement, le stroma antérieur superficiel. Ils seraient favorisés principalement par la diminution du pH local, l'hypertonie lacrymale (évaporation dans l'aire de la fente palpébrale)[14] et l'administration locale de traitements contenant des phosphates[15, 16](fig. 59-2, *b* et *c*). La kératopathie en bandelette peut s'associer au cours des uvéites — hors causes locales ou arthrite chronique juvénile — à des maladies systémiques comme l'hypercalcémie ou le lupus. Il pourrait exister un terrain héréditaire favorisant[17-20].

SPÉCIFIQUE AU COURS DE L'UVÉITE

La kératopathie en bandelette survient plus volontiers au décours d'uvéites chroniques et d'uvéites liées à l'arthrite chronique juvénile, sans qu'aucune explication physiopathologique ne soit clairement acceptée à ce jour. L'adjonction chronique de traitements topiques stéroïdes combinés aux phosphates pourrait être un facteur favorisant non négligeable[15].

TRAITEMENT

Le traitement de la kératopathie en bandelette associe la prise en charge de l'étiologie systémique si elle est connue et l'ablation chirurgicale lorsqu'elle est symptomatique et/ou empiète sur l'axe visuel (épisodes d'érosion épithéliale récidivante, baisse d'acuité visuelle). Selon sa densité et son imprégnation calcique, il est possible de pratiquer un grattage cornéen manuel avec imprégnation possible préalable d'EDTA (chélateur du Ca^{2+}), une photokératectomie thérapeutique au laser à excimères[21-23] ou une kératectomie lamellaire antérieure (lorsque la densité des dépôts calciques compromet l'efficacité d'un traitement laser).

Dysfonction endothéliale

ÉTIOLOGIE RELATIVE AUX UVÉITES

L'uvéite peut être à l'origine d'une insuffisance endothéliale secondaire par un mécanisme direct, comme dans les uvéites chroniques où l'endothélium est régulièrement placé en situation de stress cytotoxique et oxydatif transitoire, ou par un mécanisme indirect consécutif aux hypertonies aiguës compliquant une uvéite. Elle est habituellement de mauvais pronostic, car elle traduit une diminution critique de la densité cellulaire endothéliale.

Plus rarement, l'infection virale active à *Herpesviridae* (HSV, VZV) est simultanément responsable d'une uvéite et d'une endothélite virale active[24]. L'insuffisance endothéliale fonctionnelle qui en résulte (fig. 59-4) est habituellement réversible après un traitement adapté.

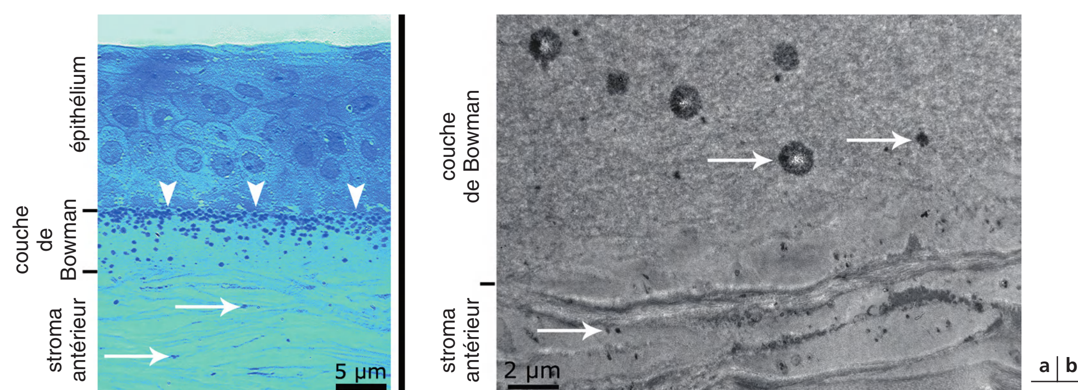
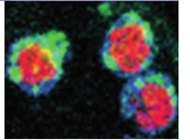


Fig. 59-3 ***Kératopathie en bandelette*. a.** *Coupe semi-fine.* **b.** *Microscopie électronique à transmission. Accumulation de granules calcaires de taille variable au niveau de la couche de Bowman (têtes de flèche) et dans les lamelles collagéniques du stroma antérieur cornéen, où leur taille peut varier considérablement (flèches). La couche épithéliale est préservée.*
(Clichés de M. Savoldelli.)



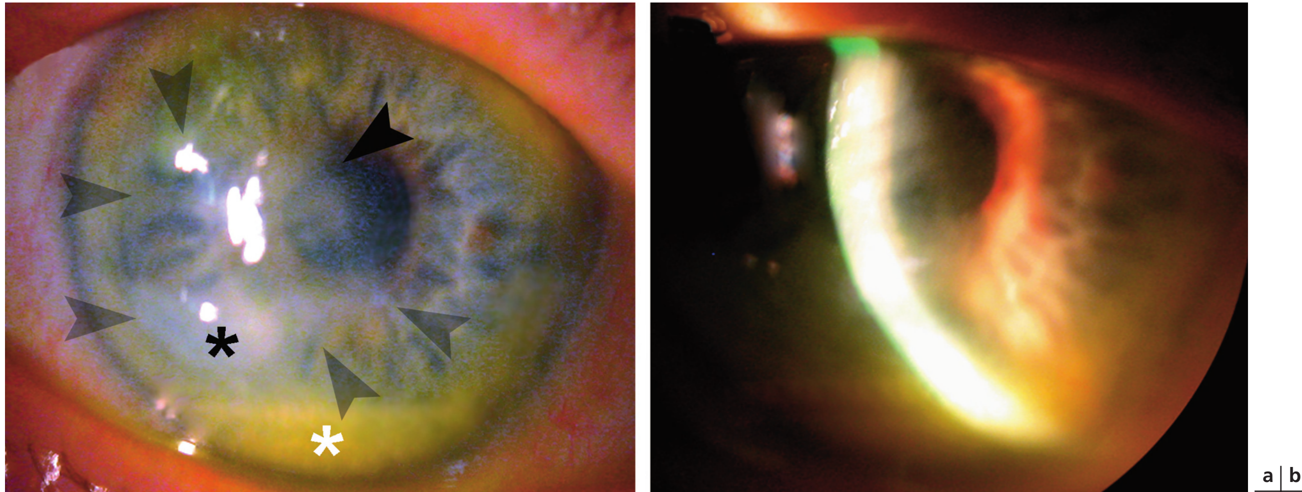


Fig. 59-4 **Dysfonction endothéliale.** **a.** *L'endothélium cornéen est une cible immune (endothélite) au cours des épisodes d'uvéite antérieure aiguë, à hypopion (astérisque blanc) ou non, et peut ne plus assurer sa fonction de déturgescence stromale cornéenne dans un secteur de l'aire cornéenne (têtes de flèche) ou de manière diffuse, habituellement transitoire. Il se produit alors un œdème stromal avec, parfois, présence de bulles sous-épithéliales (astérisque noir).* **b.** *Œdème vu en fente lumineuse.*

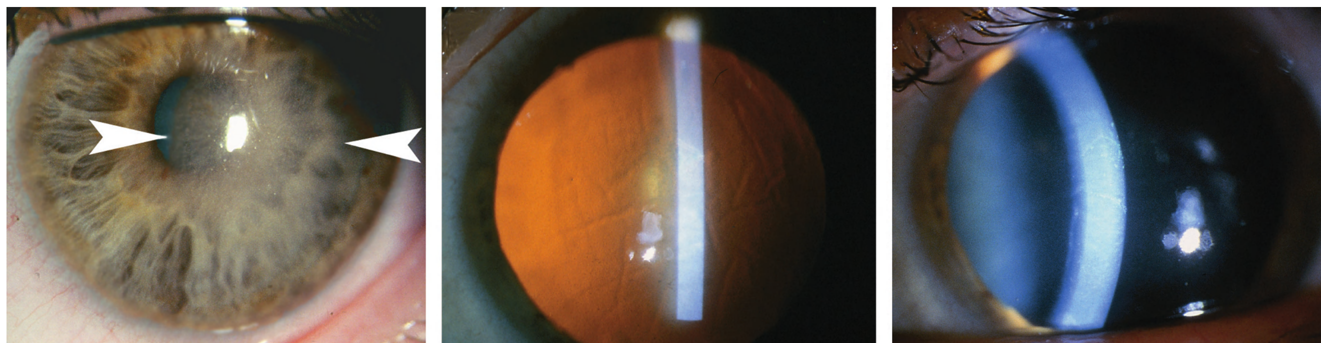


Fig. 59-5 **Dysfonction endothéliale.** **a.** *Dans la kératite disciforme herpétique, l'œdème stromal est circonscrit à la zone d'endothélite (têtes de flèche).* **b.** *et* **c.** *Les plis descemétiques qui l'objectivent sont mieux vus en rétro-illumination (b) et en fente lumineuse (c).* a | b | c

Enfin, une inflammation de chambre antérieure peut coexister avec la présence d'une endothélite disciforme (fig. 59-5). Le virus actif n'est plus retrouvé dans la cornée au décours de l'épisode mais l'altération antigénique des membranes cellulaires induit une réponse immune impliquant les lymphocytes T, une production d'anticorps, le complément, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages activés [25, 26]. Habituellement résolutive sous traitement stéroïde local, la kératopathie œdémateuse disciforme résulte de l'incompétence endothéliale transitoire secondaire à la réaction immune. Elle peut se réactiver de manière chronique, laissant une taie cicatricielle invalidante sur le plan visuel.

PHYSIOPATHOLOGIE AU COURS DE L'UVÉITE

Quel que soit le mécanisme étiologique initial de l'uvéite (allo-immune, auto-immune, infectieuse…), des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNFα, IFNγ) et des cellules immnuocompétentes ou monomacrophagiques activées présentes dans l'humeur aqueuse baignent directement les cellules endothéliales cornéennes, qui se trouvent ainsi directement et indirectement impliquées dans le processus pathologique.

L'endothélium cornéen exprime le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et des molécules facilitant la réponse immune, comme ICAM-1, VCAM et IL-8, lorsqu'il est activé par des cytokines pro-inflammatoires [27-29] ou par des composés pro-oxydants ou nitrosants extrêmement réactifs [30-32] produits dans l'humeur aqueuse. En réaction, les cellules endothéliales contribuent à inhiber l'emballement inflammatoire en participant activement au processus de privilège immunitaire de la chambre antérieure [33]. Cependant, elles subissent aussi le stress microenvironnemental imposé par l'uvéite. Leurs jonctions intercellulaires se disjoignent dans un premier temps (fig. 59-6) et leur métabolisme ne permet plus d'assurer convenablement leur rôle de pompe aqueuse et de maintien permanent de l'hydratation cornéenne physiologique [34]. On observe alors une insuffisance endothéliale, réversible à ce stade au prix d'une diminution de la densité cellulaire endothéliale [35, 36] (fig. 59-4). Elle se traduit cliniquement par une augmentation, modérée et réversible, de l'épaisseur cornéenne. Simultanément, des mécanismes de protection intracytoplasmiques se développent pour préserver la cellule endothéliale de la mort [37]. Secondairement, si le stress persiste, elles enclenchent un processus de mort programmée conduisant à la diminution irréversible du capital endothélial cornéen et, *in fine*, à la décompensation endothéliale définitive [37].

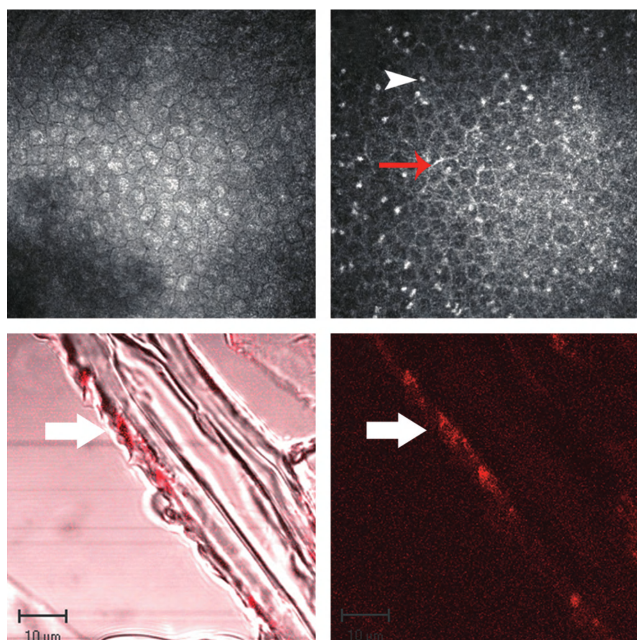


Fig. 59-6 ***Dysfonction endothéliale.*** **a.** *et* **b.** *Microscopie confocale in vivo. L'endothélium normal apparaît régulier (ici endothélium murin), avec un cytoplasme homogène et des jonctions fines serrées produisant un hyposignal physiologique (a). Il est possible d'objectiver sur un modèle murin d'uvéite antérieure aiguë l'adhérence des cellules inflammatoires sur la couche endothéliale (b, tête de flèche). Les jonctions entre les cellules endothéliales sont épaissies et montrent un hypersignal, traduisant une modification structurelle et une disjonction (b, flèche rouge).* **c.** *et* **d.** *En microscopie confocale en contraste de phase (c) ou en fluorescence (d), on peut objectiver la toxicité induite sur l'endothélium par le stress oxydatif avec un marquage immunologie anti-nitrotyrosine (flèches blanches).*

TRAITEMENT

L'endothélite infectieuse active, en particulier l'endothélite virale, est une indication de traitement antiviral par voie systémique à forte dose.

La kératite disciforme répond favorablement en règle à la corticothérapie locale.

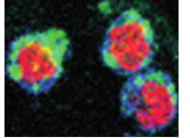
Un œdème cornéen au cours ou faisant suite à un épisode d'uvéite peut nécessiter de longs mois pour s'amender. En revanche, s'il s'aggrave plusieurs mois après la résolution de l'épisode inflammatoire ou s'il reste inchangé au cours du suivi, le remplacement de la couche endothéliale (kératoplastie lamellaire postérieure endothéliale, kératoplastie transfixiante) peut s'imposer pour traiter efficacement une insuffisance endothéliale secondaire.

CONCLUSION

Les complications cornéennes des uvéites sont rares et surviennent principalement dans les uvéites chroniques. Elles peuvent cependant, à terme, conditionner le pronostic visuel des patients.

Bibliographie

[1] Economon JW, Silverstein AM, Zimmerman LE. Band keratopathy in a rabbit colony. *Invest Ophthalmol* 1963, *2* : 361-368.
[2] Hoffman RW, Yang HK, Waggie KS *et al*. Band keratopathy in MRL/l and MRL/n mice. *Arthritis Rheum* 1983, *26* : 645-652.
[3] Verhagen C, Rowshani T, Willekens B *et al*. Spontaneous development of corneal crystalline deposits in MRL/Mp mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, *36* : 454-461.
[4] Zak M, Fledelius H, Pedersen FK. Ocular complications and visual outcome in juvenile chronic arthritis: a 25-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, *81* : 211-215.
[5] Cabral DA, Petty RE, Malleson PN *et al*. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol* 1994, *21* : 2370-2375.
[6] Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987, *94* : 1242-1248.
[7] Chylack LT Jr. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977, *20* : 217-223.
[8] Kanski JJ. Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1977, *95* : 1794-1797.
[9] Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ *et al*. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996, *103* : 375-383.
[10] Kump LI, Castaneda RA, Androudi SN *et al*. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 1874-1877.
[11] Ojers GW, Alfano J. Band keratopathy in disturbances of calcium metabolism. *AMA Arch Ophthalmol* 1951, *46* : 531-535.
[12] Dark AJ, Proctor J. A typical band-shaped calcific keratopathy with keratocyte changes. *Br J Ophthalmol* 1982, *66* : 309-316.
[13] O'Connor GR. Calcific band keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972, *70* : 58-81.
[14] Lemp MA, Ralph RA. Rapid development of band keratopathy in dry eyes. *Am J Ophthalmol* 1977, *83* : 657-659.
[15] Taravella MJ, Stulting RD, Mader TH *et al*. Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid-phosphate preparations. *Arch Ophthalmol* 1994, *112* : 608-613.
[16] Cohen E, Rapuano C, Laibson P. Band Keratopathy. *In* : Tasman W, Jaeger E, Wills Eye Hospital, editors. *The Wills Eye Hospital atlas of clinical ophthalmology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001 : 57.
[17] Ticho U, Lahav M, Ivry M. Familial band-shaped keratopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979, *16* : 183-185.
[18] Akhtar S, Bron AJ, Meek KM *et al*. Congenital hereditary endothelial dystrophy and band keratopathy in an infant with corpus callosum agenesis. *Cornea* 2001, *20* : 547-552.
[19] Cohen KL, Bouldin TW. Familial, band-shaped, spheroidal keratopathy histopathology in ethnic Chinese siblings. *Cornea* 2002, *21* : 774-777.
[20] Arora R, Shroff D, Kapoor S *et al*. Familial calcific band-shaped keratopathy: report of two new cases with early recurrence. *Indian J Ophthalmol* 2007, *55* : 55-57.
[21] Crookes GP, Quinn CA. Bilateral band-shaped keratopathy associated with endogenous uveitis and rheumatoid arthritis; treatment with EDTA. *Trans Opthal Soc UK* 1955, *75* : 705-707.
[22] Wood TO, Walker GG. Treatment of band keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1975, *80* : 550.
[23] Dighiero P, Boudraa R, Ellies P *et al*. La photokératectomie thérapeutique dans le traitement de la kératopathie en bandelettes. *J Fr Ophtalmol* 2000, *23* : 345-349.
[24] Hwang YS, Hsiao CH, Tan HY *et al*. Corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2009, *116* : 164-164 e1.
[25] Tullo AB, Easty DL, Shimeld C *et al*. Isolation of herpes simplex virus from corneal discs of patients with chronic stromal keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985, *104* : 159-165.
[26] Gangappa S, Deshpande SP, Rouse BT. Bystander activation of CD4+ T cells accounts for herpetic ocular lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, *41* : 453-459.
[27] Elner VM, Strieter RM, Pavilack MA *et al*. Human corneal interleukin-8. IL-1 and TNF-induced gene expression and secretion. *Am J Pathol* 1991, *139* : 977-988.
[28] Pavilack MA, Elner VM, Elner SG *et al*. Differential expression of human corneal and perilimbal ICAM-1 by inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992, *33* : 564-573.
[29] Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M *et al*. Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical inves-



tigation using LYVE-1 and podoplanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43* : 2127-2135.

[30] Ishimoto S, Wu GS, Hayashi S *et al*. Free radical tissue damages in the anterior segment of the eye in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, *37* : 630-636.

[31] Sagoo P, Chan G, Larkin DF *et al*. Inflammatory cytokines induce apoptosis of corneal endothelium through nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, *45* : 3964-3973.

[32] Bourges J-L, Torriglia A, Valamanesh F *et al*. Nitrosative stress and corneal transplant endothelial cell death during acute graft rejection. *Transplantation* 2007, *84* : 415-423.

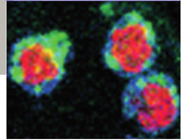
[33] Sugita S, Usui Y, Horie S *et al*. Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1+ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50* : 263-272.

[34] Trinh L, Brignole-Baudouin F, Labbe A *et al*. The corneal endothelium in an endotoxin-induced uveitis model: correlation between in vivo confocal microscopy and immunohistochemistry. *Mol Vis* 2008, *14* : 1149-1156.

[35] Behar-Cohen F-F, Savoldelli M, Parel J-M *et al*. Reduction of corneal edema in endotoxin-induced uveitis after application of L-NAME as nitric oxide synthase inhibitor in rats by iontophoresis. I*nvest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *39* : 897-904.

[36] Pillai CT, Dua HS, Azuara-Blanco A *et al*. Evaluation of corneal endothelium and keratic precipitates by specular microscopy in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2000, *84* : 1367-1371.

[37] Bourges J-L, Valamanesh F, Torriglia A *et al*. Cornea graft endothelial cells undergo apoptosis by way of an alternate (caspase-independent) pathway. *Transplantation* 2004, *78* : 316-323.



Chapitre 60

Cataracte et uvéites

D. Monnet, A. P. Brézin

La cataracte est une complication fréquente des uvéites et surviendrait dans 40 % des cas d'uvéites, toutes causes confondues [1]. Cette fréquence est évidemment extrêmement variable selon l'étiologie de l'uvéite. Dans plusieurs causes d'uvéite, en particulier celles d'uvéites postérieures, la fréquence de la cataracte ne diffère pas ou peu de celle dans la population générale. Inversement, le développement de la cataracte survient dans une majorité des cas d'uvéites antérieures, notamment parmi les patients souffrant d'arthrite juvénile idiopathique [2]. L'inflammation elle-même est un facteur cataractogène, au même titre que les corticoïdes, qu'ils soient administrés par voie topique, péri-oculaire ou par voie générale.

Parmi les patients souffrant d'uvéites, l'extraction extracapsulaire par phacoémulsification est désormais la technique de référence de la chirurgie du cristallin. Les particularités techniques peropératoires de la chirurgie de la cataracte compliquant une uvéite peuvent rester limitées à la levée de synéchies iridocristalliniennes avant de pouvoir réaliser un capsulorhexis circumlinéaire.

Dans la plupart des cas de chirurgie de la cataracte, la difficulté principale réside dans le contrôle médical de l'inflammation pré- et surtout postopératoire. En effet, la chirurgie d'un œil inflammatoire ou aux antécédents d'uvéite peut jouer un rôle « gâchette » dans la survenue de réactions inflammatoires parfois majeures. Ces réactions peuvent être observées dans le segment antérieur de l'œil, mais également dans les autres segments. L'œdème maculaire cystoïde en particulier, principale cause de baisse d'acuité visuelle définitive chez les patients atteints d'uvéite, peut être observé après chirurgie de la cataracte, y compris en l'absence de complication chirurgicale [3].

L'évaluation préopératoire est capitale, avec recherche des signes d'atteinte du segment postérieur, élément essentiel du pronostic fonctionnel. La plupart des ophtalmologistes s'accordent sur le fait que la chirurgie sur uvéite ne doit pas être entreprise avant d'avoir obtenu le contrôle de l'inflammation intraoculaire depuis au moins trois mois. Cependant, les causes d'uvéite sont très hétérogènes et le niveau de preuve des décisions prises en chirurgie de la cataracte dans ce contexte reste faible. La chirurgie de la cataracte chez des patients souffrant d'uvéite a bénéficié des progrès des techniques de phacoémulsification en général. La réduction du temps opératoire et, plus récemment, la réduction de la taille des incisions ont permis de diminuer le traumatisme chirurgical, plus particulièrement la rupture de la barrière hémato-aqueuse. Le taux de rupture capsulaire postérieure, au même titre que celui des autres complications per-opératoires, est devenu minimal. Dans la plupart des cas, la chirurgie de la cataracte extracapsulaire par phacoémulsification chez des patients avec uvéite peut être assimilée aux procédures standards sans incidents et est désormais associée à un bon pronostic.

Évaluation préopératoire

L'identification de la cause de l'uvéite doit toujours être recherchée avant d'envisager la chirurgie. Dans de rares cas, la formation précoce d'une cataracte peut, par elle-même, constituer un élément d'orientation diagnostique dans la recherche d'une cause de l'uvéite. L'exemple le plus marquant est celui de la cyclite hétérochromique de Fuchs, où des opacités cristalliniennes précoces sont évocatrices du diagnostic (fig. 60-1). Cependant, dans la majorité des cas, la présence d'une cataracte n'aide pas dans la démarche diagnostique. De plus, dans certains cas de panuvéite sévère, les opacités cristalliniennes peuvent masquer les détails du fond d'œil, aboutissant à une perte d'information sémiologique pour comprendre la cause de l'inflammation. Pourtant, la connaissance de l'étiologie de l'uvéite est déterminante dans la gestion médicale de la période per-opératoire. La liste des éléments à vérifier avant la chirurgie est récapitulée dans le tableau 60-I. Un grand nombre de situations peuvent être rencontrées. Une cataracte « molle » avec atteinte sous-capsulaire postérieure sans synéchies iridocristalliniennes ne posera aucune difficulté particulière. À l'inverse, une cataracte blanche totale, dure, associée à des synéchies iridocristalliniennes circonférentielles, entraînera une procédure plus longue, avec un risque plus élevé de complications (fig. 60-2). Évaluer précisément le rôle de la cataracte dans la baisse d'acuité visuelle du patient souffrant d'uvéite est parfois difficile. L'imagerie du pôle postérieur par angiographie aussi bien que par OCT peut être limitée par la mauvaise dilatation pupillaire, par la cataracte elle-même ou par les opacités vitréennes. Lorsque celle-ci est disponible, l'ophtalmoscopie laser peut être utilisée pour prédire l'acuité visuelle de patients avec cataracte qui présentent d'autres facteurs pouvant affecter l'acuité visuelle [4]. Même dans les cas de bénéfice visuel incertain, la chirurgie de la cataracte peut être indiquée lorsque la visualisation de la rétine est compromise et empêche l'évaluation de la composante postérieure de l'inflammation (fig. 60-2 et 60-3).

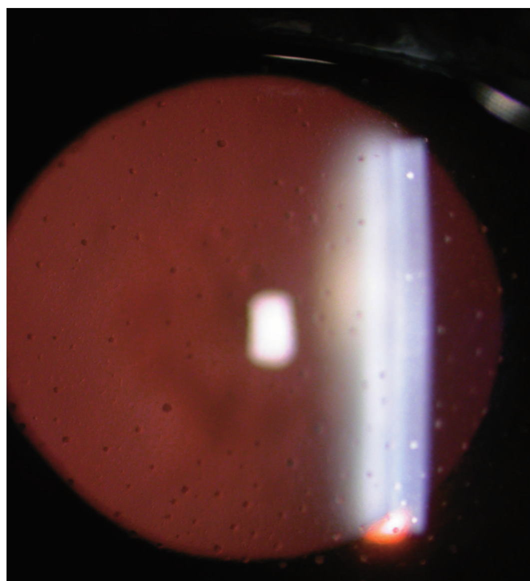
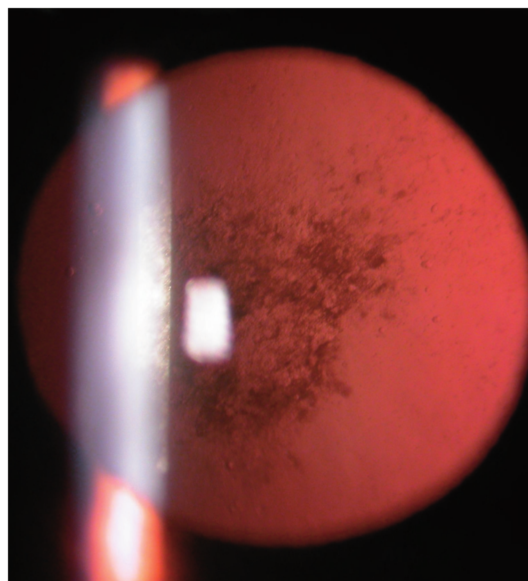




Fig. 60-1 *Cyclite hétérochromique de Fuchs avec précipités rétrodescemétiques caractéristiques et opacités sous-capsulaires postérieures.*

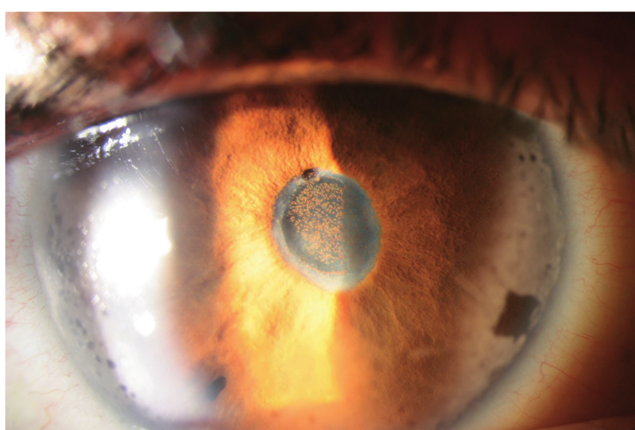


Fig. 60-2 *Cataracte sur uvéite avec synéchies iridocristalliniennes sur 360°, présence d'une membrane post-inflammatoire dans l'aire pupillaire et kératopathie en bandelettes débutante à 3 h et 9 h.*

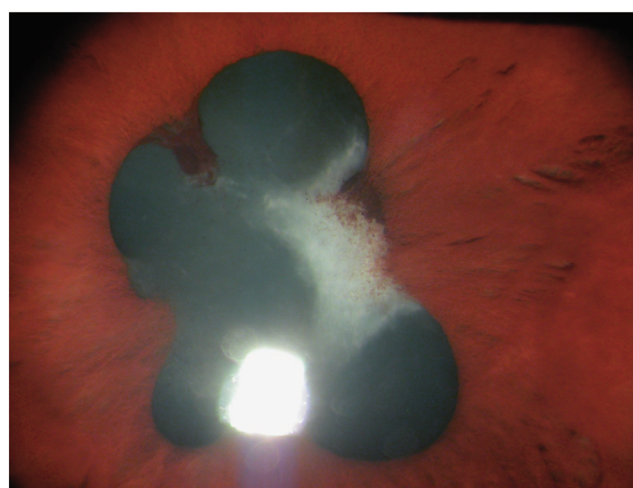


Fig. 60-3 *Synéchies iridocristalliniennes partielles et cataracte sous-capsulaire antérieure blanchâtre secondaire.*

Moment de la chirurgie

La chirurgie de la cataracte conduit à une rupture de la barrière hémato-aqueuse, même pour des yeux sans uvéite. De nombreuses études ont été réalisées pour étudier le taux de protéines dans la chambre antérieure à l'aide d'un *laser flare meter* [5]. La plupart se sont concentrées sur la comparaison entre différentes techniques chirurgicales, comme le type ou la longueur d'incision. Quelle que soit la technique utilisée, une augmentation transitoire du *flare*, reflet de la rupture de la barrière hémato-aqueuse, est observée durant en moyenne près de huit semaines. Du fait de cette rupture de la barrière hémato-aqueuse et, peut-être, d'autres facteurs inconnus, la chirurgie de la cataracte est susceptible de déclencher des récidives inflammatoires d'uvéite. Pourtant, lorsque les uvéites sont efficacement contrôlées, le nombre et la sévérité des récidives inflammatoires peuvent également diminuer après la chirurgie de la cataracte. Pivetti-Pezzi *et al.* ont étudié douze patients souffrant d'uvéite antérieure, de cause autre qu'une cyclite hétérochromique de Fuchs, suivis durant deux ans après la chirurgie de la cataracte [6].

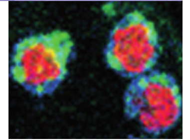


Tableau 60-I – Cataracte et uvéite : évaluation préopératoire.

1. La cause de l'uvéite est-elle connue ?
2. Y a-t-il d'autres facteurs qui participent à la baisse d'acuité visuelle ? – Opacités cornéennes – Opacités vitréennes – Atteintes maculaires : - Membrane épirétinienne - Œdème maculaire réversible/irréversible - Atrophie maculaire - Ischémie maculaire - Néovascularisation choroïdienne - Foyers de choriorétinite, cicatriciels ou actifs, avec ou sans atteinte maculaire - Autres causes de lésions maculaires – Neuropathie optique
3. Y a-t-il une hypertonie oculaire ou un glaucome associé à la cataracte ? Si oui, doit-on envisager une chirurgie combinée filtrante associée ?
4. Quel est le temps écoulé depuis la dernière poussée d'inflammation intraoculaire ?
5. Y a-t-il un résidu d'inflammation chronique observé ? – Rupture de la barrière hémato-aqueuse (*flare*) – Tyndall cellulaire de chambre antérieure
6. Évaluation de la pupille : – Dilatation pupillaire normale – Dilatation pupillaire réduite : - sans synéchie iridocristallinienne - avec synéchie : localisation, risque de blocage pupillaire – Membrane post-inflammatoire dans l'aire pupillaire – Atrophie irienne
7. Estimation de la profondeur de la chambre antérieure
8. Grade de la cataracte – Molle avec opacités sous-capsulaires – Standard, courante – Dure – Cataracte blanche, nécessitant l'usage de colorant capsulaire – Intumescente, associée à un risque de glaucome par fermeture de l'angle iridocornéen
9. Y a-t-il une indication chirurgicale de cataracte à court terme pour l'œil adelphe ?

Dans leur étude, le nombre de rechutes inflammatoires diminue de 2,74 ± 3,44 épisodes avant la chirurgie à 1,25 ± 1,71 après la chirurgie. L'influence du niveau de base du taux de protéine et/ou du nombre de cellules sur le risque d'exacerbation de l'inflammation post-chirurgicale n'est pas connue. Cependant, la plupart des investigateurs s'accordent pour penser que plus le temps entre la chirurgie de la cataracte et la dernière poussée d'uvéite est long, moins le risque de réaction inflammatoire induite par la chirurgie est important. Il manque toutefois des données fondées sur des preuves pour quantifier la relation entre la durée de la période de quiescence avant la chirurgie et le risque de récidive d'uvéite. De plus, le risque de récurrence lié au temps de quiescence est probablement très variable et dépend de la cause de l'uvéite. Dans l'étude menée par Estafanous *et al.*, trente-neuf yeux avec uvéites ont été opérés par phacoémulsification et implantation de chambre postérieure [7] : la période moyenne de « calme » avant la chirurgie était de dix-neuf mois [0-135] ; tous les yeux (n = 4) présentant une inflammation modérée lors de la première visite postopératoire ont développé des récidives d'uvéite, mais sans impact défavorable sur l'acuité visuelle finale. Dans l'étude d'Alió *et al.*, sous les auspices de l'*International Ocular Inflammation Society Study Group of Uveitic Cataract Surgery*, cent quarante yeux atteints d'uvéites ont bénéficié d'interventions par phacoémulsification avec implantation en chambre postérieure [8]. Dans cette étude multicentrique, dont le but était par ailleurs de comparer les performances d'implants de matériaux différents, la chirurgie n'était proposée que pour des yeux n'ayant pas présenté d'uvéite depuis au minimum trois mois. Les traitements médicaux mis en œuvre pour préparer à l'intervention sont extrêmement variables selon les causes. Selon les spécificités liées à chaque cas, des corticoïdes topiques, systémiques et/ou par voie péri-oculaire peuvent être nécessaires pour contrôler l'inflammation. Lorsque les mesures au *laser flare meter* sont disponibles, la chirurgie est habituellement envisagée lorsque les valeurs ont atteint un plateau minimum et lorsqu'il n'existe plus de cellules en chambre antérieure. D'un côté, quelques étiologies d'uvéite, à l'instar de la cyclite hétérochromique de Fuchs, ne nécessitent habituellement aucune prise en charge préopératoire particulière ; à l'opposé, dans des cas d'uvéites sévères, le contrôle de l'inflammation en vue d'une intervention de la cataracte peut justifier l'initiation d'un traitement immunosuppresseur.

Gestion per-opératoire

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

TECHNIQUES DE DILATATION PUPILLAIRE

La gestion des synéchies iridocristalliniennes est habituellement le plus grand défi de la chirurgie de la cataracte sur uvéite. Les techniques utilisées pour obtenir une dilatation suffisante pour réaliser un capsulorhexis sont détaillées dans le tableau 60-II. En résumé, les méthodes utilisées vont de la simple levée de synéchie avec la canule du produit viscoélastique à l'utilisation de crochets à iris insérés à travers des paracentèses multiples, en passant par l'utilisation du dilatateur de Beehler (fig. 60-4). Réalisé de manière appropriée, le « stretching » pupillaire durant la phacoémulsification n'entraîne pas davantage de complications (fig. 60-5) [9]. Avec l'utilisation des dernières générations de phacoémulsificateurs, disposant de hauts niveaux de vide et de systèmes de rétrocontrô-

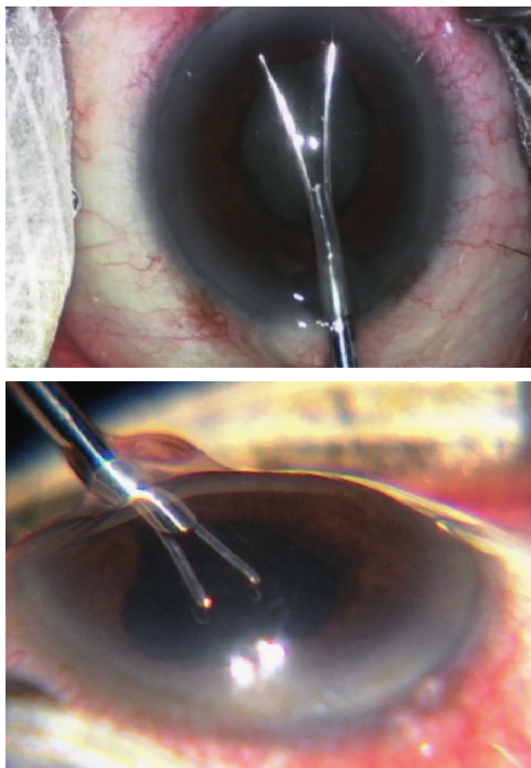


Fig. 60-4 « **Stretching** » **pupillaire à l'aide d'un dilatateur de Beehler deux branches à travers une incision de 2,2 mm.** *Vues de face et de profil.*

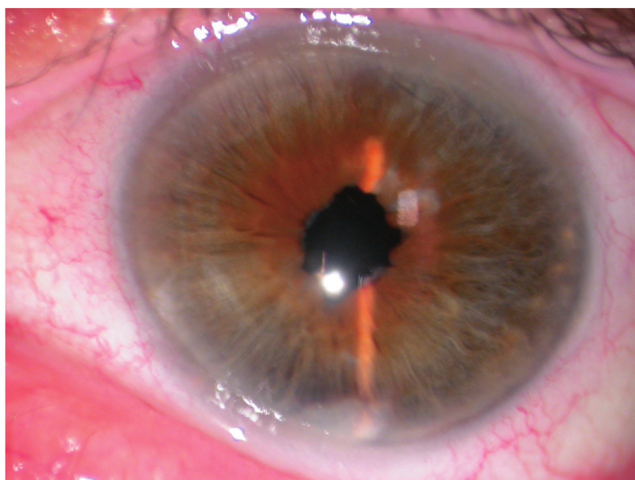


Fig. 60-5 **Résultat postopératoire après utilisation du dilatateur de Beehler.**

Tableau 60-II – Méthodes disponibles pour la dilatation pupillaire en cas de synéchies iridocristalliniennes.

Lever des synéchies à l'aide de la canule du produit viscoélastique
« Stretching » pupillaire : – bimanuel, avec le crochet de Sinskey ou équivalent – avec le dilatateur irien de Beehler
Anneau de dilatation irienne en PMMA
Paracentèses et mise en place de crochets iriens

les stabilisant la chambre antérieure, une dilatation pupillaire de 4 mm ou 5 mm est suffisante pour réaliser une extraction de la cataracte. Une fois la dilatation pupillaire suffisante obtenue, la technique chirurgicale sur un œil atteint d'uvéite ne va pas différer d'une procédure standard. Le retrait complet de tous les fragments du cortex cristallinien est un facteur de prévention de la réaction inflammatoire postopératoire, qui peut être largement exacerbée en cas d'antécédent d'uvéite. L'ablation du cortex doit parfois être réalisée sans contrôle visuel, lorsque la pupille empêche la visualisation de la périphérie capsulaire. Un crochet de Sinskey peut être utilisé pour pousser la pupille et vérifier la propreté du sac capsulaire.

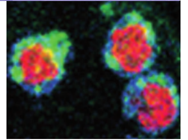
INSERTION DE L'IMPLANT INTRAOCULAIRE

La sélection d'un implant pour un œil atteint d'uvéite est essentielle. La majeure partie des données de la littérature repose sur des résultats obtenus avant les techniques modernes de phacoémulsification à travers des mini-incisions et avec utilisation d'implants pliables. La plupart des études incluent des uvéites de causes différentes, limitant d'autant l'interprétation possible des résultats. De plus, lorsque les implants en PMMA (polyméthylméthacrylate) sont comparés aux implants pliables acryliques ou silicones, les résultats devraient prendre en compte les effets de la taille de l'incision sur l'inflammation postopératoire. L'étude menée par Alió *et al.* a comparé des implants acryliques hydrophobes, en silicone, en PMMA et à surface héparinée (HSM, *Heparin-Surface-Modified*), placés dans le sac capsulaire après phacoémulsification [7]. Le groupe « acrylique » a présenté la plus faible inflammation du premier jour postopératoire jusqu'au troisième mois de suivi. Dans la plupart des études de chirurgie de la cataracte sur uvéite, l'implant est placé dans le sac capsulaire. Toutefois, des synéchies postérieures peuvent se former entre les restes de capsule antérieure et l'iris. Afin de prévenir cette complication, quelques auteurs ont proposé de placer volontairement l'implant dans le sulcus ciliaire des patients atteints d'uvéite. Dans l'étude de Holland *et al.*, comportant seize yeux atteints d'uvéite opérés avec cette technique, des synéchies postérieures, qui étaient présentes dans treize yeux avant la chirurgie, ne se sont reformées que dans trois yeux après la chirurgie [10]. Les auteurs argumentent que la position de l'implant dans le sulcus pourrait jouer le rôle de barrière physique entre l'iris et les restes de capsule antérieure.

INJECTION PÉRI-OCULAIRE OU INTRAOCULAIRE DE CORTICOÏDES PER-OPÉRATOIRE

L'injection sous-ténonienne est désormais largement utilisée dans le traitement de l'œdème maculaire compliquant les uvéites [11, 12]. Dans les yeux sans uvéite, l'injection sous-ténonienne de triamcinolone per-opératoire a été comparée à l'instillation de collyres corticoïdes pour le traitement de l'inflammation postopératoire après chirurgie de la cataracte. Dans un essai contrôlé en double aveugle, les patients ont été randomisés prospectivement en deux groupes : l'un traité par de la prednisolone à 1 % et l'autre par une injection sous-ténonienne unique de 30 mg à 40 mg de triamcinolone acétonide [13, 14]. Le contrôle de l'inflammation et la tolérance étaient équivalents entre les deux groupes dans des cas de chirurgie non compliquée. Parmi les patients avec uvéite, l'injection per-opératoire de triamcinolone est réalisée de manière courante, associée au traitement systémique ou topique. Toutefois, cette mesure supplémentaire dans la prévention du rebond inflammatoire après la chirurgie de la cataracte d'yeux souffrant d'uvéite n'a pas encore été évaluée.

La chirurgie de la cataracte combinée à une injection intravitréenne de triamcinolone a été utilisée dans la dégénérescence maculaire, l'œdème maculaire compliquant le diabète ou l'occlusion veineuse rétinienne [15]. L'injection intravitréenne de triamcino-



lone est également utilisée en routine dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde de l'uvéite [16]. À l'instar de l'injection sous-ténonienne, l'injection intravitréenne per-opératoire peut être réalisée lors de la chirurgie de la cataracte sur uvéite. La dose habituelle est de 4 mg pour un volume de 0,1 ml. Plusieurs études ont rapporté une efficacité de l'injection de triamcinolone (4 mg/ 0,1 ml) en fin d'intervention comparable ou supérieure à celle d'un traitement corticoïde *per os* de 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par jour pendant un mois pour des uvéites de différentes causes et de localisations variables [17-19].

Dans une étude prospective randomisée récente, l'injection intravitréenne est apparue plus efficace que l'injection par voie sous-ténonienne dans la prévention et le traitement de l'œdème maculaire associé à la chirurgie de la cataracte chez des patients souffrant d'uvéite [20]. Les complications des injections sous-ténoniennes ou intravitréennes comportent l'hypertonie oculaire, rapportée par certaines études chez plus de la moitié des patients, la plupart toutefois contrôlée par les traitements antiglaucomateux [21].

La triamcinolone acétonide peut également être injectée en chambre antérieure à la fin de la chirurgie de la cataracte. Dans une étude de vingt-deux patients souffrant d'arthrite juvénile idiopathique, l'injection de 4 mg de triamcinolone acétonide en chambre antérieure a été comparée au traitement systémique intraveineux de méthylprednisolone et à un traitement oral post-opératoire par la prednisolone [22]. La formation de fibrine n'a pas été observée dans le groupe « triamcinolone », mais est survenue chez la moitié des patients traités par voie systémique. Un traitement corticoïde supplémentaire n'a pas été nécessaire chez les patients ayant bénéficié de l'injection intracamérulaire de triamcinolone acétonide.

Des structures biodégradables permettant un relargage continu de corticoïdes ont été testées dans la prévention de l'inflammation postopératoire dans la chirurgie standard de la cataracte. La pastille *Surodex* contient 60 μg de dexaméthasone et peut être insérée dans la chambre antérieure ou dans le sulcus à la fin de la chirurgie de la cataracte. Ce système de délivrance intraoculaire était supérieur au traitement par collyre dans la réduction des symptômes inflammatoires et sur les résultats des mesures au *laser flare meter* [23]. Le *Surodex* n'a pas été employé dans la chirurgie de la cataracte sur uvéite, mais il pourrait y être particulièrement intéressant. D'autres systèmes biodégradables relarguant des corticoïdes en continu sont actuellement en cours d'essai dans le traitement des uvéites chroniques. Le placement préopératoire de tels dispositifs pourrait être particulièrement intéressant en cas de cataracte sur uvéite.

COMPLICATIONS PER-OPÉRATOIRES

Hernie de l'iris

La plupart des données actuelles concernant les hernies de l'iris per-opératoires concernent des patients traités par tamsulosine (*Flomax*) [24]. Le syndrome per-opératoire IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) est caractérisé par trois signes qui apparaissent durant l'extraction du cristallin. Ces signes sont : un iris « flasque » (*floppy*) qui tournoie en chambre antérieure dans le flux d'irrigation, une propension de l'iris à s'extérioriser à travers les incisions cornéennes, une constriction pupillaire progressive durant la chirurgie. Secondaires à un manque de tonicité du muscle lisse dilatateur de l'iris, ces signes sont fréquemment observés dans les yeux souffrant d'uvéite. Un facteur essentiel pour prévenir une hernie de l'iris est la réalisation d'une incision à distance de la base irienne. Dans les yeux présentant une atrophie irienne, les incisions cornéennes au cours de la chirurgie de la cataracte doivent donc être suffisamment antérieures. Une hernie simple peut être gérée par le repositionnement de l'iris avec une substance viscoélastique de type dispersive. Toutefois, on évitera un excès de substance viscoélastique en chambre antérieure, laquelle risque d'aggraver la protrusion de l'iris. Une iridotomie à la base de l'iris est souvent peu efficace dans la prévention des traumatismes iriens. Un second instrument peut être introduit par la paracentèse pour contenir un iris « flasque ». Toutefois, dans les cas difficiles, la méthode la plus efficace pour gérer une hernie de l'iris reste l'utilisation de crochets iriens de part et d'autre de l'incision [25].

Trait de refend de la capsule antérieure

Dans des conditions normales, un trait de refend capsulaire est rapporté dans 0,79 % des procédures de phacoémulsification [26]. Dans les cataractes compliquant une uvéite, l'importance d'un capsulorhexis intact est encore plus cruciale, afin de permettre une procédure sûre et une implantation intracapsulaire. La gestion d'un trait de refend capsulaire survenant lors de la réalisation du capsulorhexis consiste à tenter de rediriger le capsulorhexis afin d'incorporer le trait de refend capsulaire. Une visualisation satisfaisante de la capsule antérieure à travers une pupille suffisamment dilatée doit toujours être obtenue avant de débuter le capsulorhexis.

Rupture de la capsule postérieure et issue de vitré

Une rupture de la capsule postérieure, y compris dans des yeux sans uvéite, est une complication importante qui peut conduire à une réaction inflammatoire. Le retrait du vitré en chambre antérieure est nécessaire afin de minimiser les risques de complications secondaires. En raison des difficultés à visualiser le corps vitré dans la chambre antérieure, l'injection intracamérulaire de triamcinolone peut s'avérer très utile dans cette situation [27]. Environ 0,5 ml de triamcinolone acétonide peut être injecté en chambre antérieure à l'endroit où la visualisation du vitré est recherchée. Immédiatement, le vitré apparaît sous forme de gel coloré par les cristaux blancs de triamcinolone, qui peut alors facilement être retiré à l'aide du vitréotome. Au-delà de son effet sur la visualisation du corps vitréen, la triamcinolone acétonide va jouer un rôle anti-inflammatoire post-chirurgical particulièrement utile dans les yeux aux antécédents d'uvéite.

Désinsertion zonulaire

Les fragilités zonulaires posent un problème difficile dans le choix de l'implantation. Selon les circonstances, la solution peut rester celle d'un positionnement dans le sac capsulaire en chambre postérieure, dans le sulcus, celle d'une implantation suturée à la sclère ou l'absence d'implantation. Dans les cas difficiles, la réalisation d'une implantation dans un second temps peut être envisagée, afin de ne pas augmenter les risques de rebond inflammatoire dans les yeux atteints d'uvéite. La mise en place d'un implant dans le sac capsulaire risque d'aggraver une dialyse zonulaire et d'entraîner une subluxation de l'implant intraoculaire. L'état zonulaire doit être évalué après la phacoémulsification afin de décider de la meilleure implantation. Un anneau de tension capsulaire peut être utile dans la gestion d'une dialyse zonulaire localisée, c'est-à-dire dont l'étendue ne dépasse pas un quart de quadrant capsulaire [28]. Plusieurs dispositifs ont été imaginés dans les cas de faiblesse zonulaire afin de préserver l'intégrité du sac capsulaire durant la phacoémulsification [29]. Toutefois, dans ces cas, même lorsque la chirurgie de la cataracte peut être réalisée avec une implantation dans le sac capsulaire, ces systèmes ne prémunissent pas contre une luxation postopératoire retardée. L'utilisation d'implant fixé à l'iris n'a pas été rapportée dans les cas compliqués de cataracte sur uvéite.

GESTION EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE

CYCLITE HÉTÉROCHROMIQUE DE FUCHS

De nombreux signes distinguent la cyclite hétérochromique de Fuchs des autres causes d'uvéite, dont l'absence de synéchie iridocristallinienne. Des opacités cristalliniennes sont un signe clinique quasi constant et une cataracte apparaît tôt dans l'évolution de la maladie (fig. 60-1). Dans la plupart des séries, la chirurgie de la cataracte est réalisée à un âge entre trente et trente-cinq ans [30-32]. La cyclite hétérochromique de Fuchs est généralement considérée comme de meilleur pronostic que les autres causes d'uvéite [33]. Toutefois, les valeurs du *flare* pré- et postopératoire mesurées dans des yeux atteints de cyclite hétérochromique de Fuchs sont deux à trois fois plus élevées que celles observées pour des cataractes séniles [34]. La rupture de la barrière hémato-aqueuse suivant une phacoémulsification avec implant de chambre postérieure reste relativement modérée et revient à des valeurs normales préopératoires au maximum six semaines postopératoires. On n'observe pas de complications postopératoires, telles que la formation de fibrine, de synéchies ou une survenue plus fréquente d'œdème maculaire cystoïde. Toutefois, une propension à la formation de dépôts cellulaires est à noter, mais ceux-ci restent le plus souvent modérés et peu gênants pour l'acuité visuelle (fig. 60-6). Un signe d'Amsler ou un hyphéma survenant après la réalisation de la paracentèse est un signe classique de la cyclite hétérochromique de Fuchs [35]. Du fait de la pression intraoculaire positive durant les phases de phacoémulsification moderne, le signe d'Amsler est désormais inconstamment observé. Les résultats de la phacoémulsification de cataracte compliquant la cyclite hétérochromique de Fuchs sont résumés dans le tableau 60-III. Même dans les cas avec un bon résultat anatomique et une bonne acuité visuelle, la qualité de vie des patients peut être affectée par la perception de myodésopsies secondaires aux opacités vitréennes.

ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE

L'extraction du cristallin chez l'enfant présentant une uvéite est abordée dans le chapitre dédié à l'arthrite juvénile idiopathique (cf. chapitre 43).

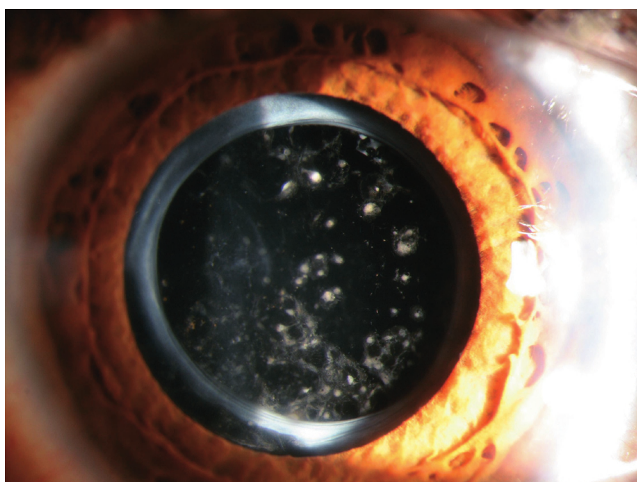


Fig. 60-6 ***Dépôts sur l'implant après chirurgie de la cataracte au cours d'une cyclite hétérochromique de Fuchs.***

L'uvéite chronique de l'enfant se complique dans plus de 70 % des cas d'une cataracte [36]. La cataracte, lorsqu'elle se développe dans la jeune enfance, peut être responsable d'amblyopie définitive et demeure donc une menace majeure pour la fonction visuelle. L'extraction de la cataracte chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique est associée à des risques de réactions inflammatoires postopératoires majeures, de glaucome, de membranes pupillaires secondaires (fig. 60-7), de décollement de rétine et d'hypotonie, qui sont autant de causes de mauvaise acuité visuelle postopératoire. De ce fait, les résultats visuels sont beaucoup moins favorables que dans les autres causes d'uvéite [2]. Bien que la mise en place d'un implant intraoculaire soit désormais admise chez l'enfant de plus de deux ans, voire auparavant, l'implantation dans les cas d'uvéite reste controversée [37-38]. En effet, la présence d'un implant intraoculaire pourrait stimuler l'inflammation oculaire et servir de support à l'accumulation de débris et de cellules inflammatoires, responsables de la formation de membranes fibreuses. Toutefois, dans des cas bien sélectionnés, comprenant un contrôle inflammatoire péri-opératoire efficace associé à un suivi postopératoire rapproché, un implant intraoculaire acrylique hydrophobe peut être bien toléré chez des patients qui présentent une uvéite depuis l'enfance [39]. Chez les jeunes enfants, un rhexis postérieur et une vitrectomie antérieure sont fréquemment réalisés au cours de la procédure.

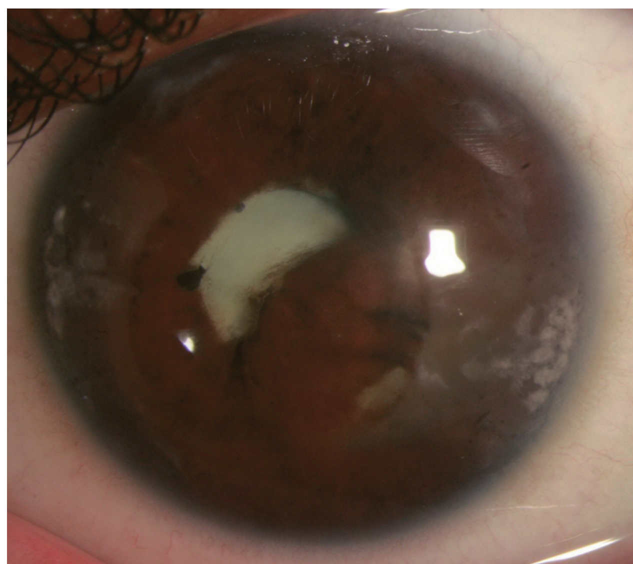


Fig. 60-7 ***Résultat postopératoire compliqué après chirurgie de la cataracte chez un enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique.*** *Formation d'une membrane fibreuse postopératoire avec capture de l'implant et déformation pupillaire.*

UVÉITES INFECTIEUSES

Uvéite herpétique

L'uvéite herpétique antérieure est associée à une atrophie de l'iris, dont l'importance est évaluée au mieux par rétro-illumination irienne [40]. Lorsque cette atrophie est importante, le risque de hernie de l'iris à travers les orifices d'incision devient élevé (cf. *supra*).

Les récidives d'uvéite antérieure herpétique peuvent être déclenchées par la chirurgie de la cataracte. Un traitement préventif systémique par valacyclovir ou acyclovir est fréquemment prescrit.

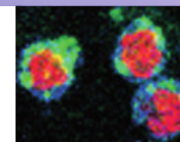


Tableau 60-III – Résultat de la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification dans la cyclite hétérochromique de Fuchs.

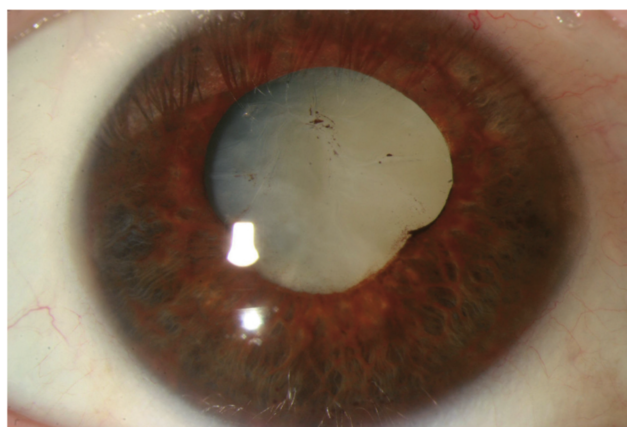
	Ram, 2002 [32]	Javadi, 2005 [31]	Tejwani, 2006 [30]
Nombre d'yeux	20	41	103
Âge moyen	32 ans ± 10	35 ans ± 12	32 ans ± 12
Acuité visuelle postopératoire	≥ 6/6 dans 85 % des yeux	20/20 dans 54 % des yeux	> 20/40 dans 92,5 % des yeux

Toxoplasmose oculaire

La chirurgie de la cataracte a été suspectée de déclencher des récidives de choriorétinite active chez des patients aux antécédents de toxoplasmose oculaire. Dans une étude menée par Bosch-Driessen *et al.*, des réactivations de toxoplasmose oculaire suivant la chirurgie de la cataracte ont été observées chez cinq patients sur quatorze (cinq yeux sur quinze), ce qui représentait une incidence plus importante que dans le groupe témoin apparié pour l'âge et le sexe [41]. Aucun autre facteur de risque de récidive n'a été identifié par ailleurs. L'incidence des récidives avant la chirurgie ne différait pas entre les deux groupes. Pour ces auteurs, un traitement prophylactique antiparasitaire peut être proposé chez les patients à risque de perte d'acuité visuelle en cas de nouvelle poussée.

CATARACTES INTUMESCENTES

Les cataractes intumescentes compliquant des cas d'uvéites sont particulièrement difficiles à gérer. Si possible, le traitement d'un glaucome secondaire à la cataracte par la réalisation d'une iridotomie peut permettre un gain de temps précieux pour contrôler l'inflammation par un traitement topique et/ou systémique immunosuppresseur. Cependant, dans les cas d'intumescence sévère, des mécanismes phacoantigéniques inflammatoires peuvent prolonger et maintenir une inflammation intraoculaire. En dehors de ces cas exceptionnels, la règle habituelle est de n'intervenir qu'après un contrôle médical complet de l'inflammation. L'utilisation de bleu trypan a considérablement simplifié la visualisation de la capsule antérieure pour la réalisation du capsulorhexis en cas de cataracte blanche sur uvéite (fig. 60-8) [42].



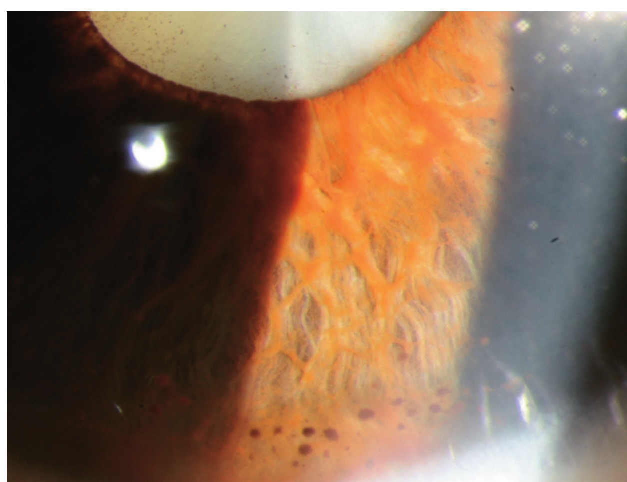


Fig. 60-8 ***Cataracte blanche sur uvéite.*** *Noter les précipités rétrodescemétiques inférieurs pigmentés.*

Résultats de la chirurgie de la cataracte chez des patients avec uvéite

Du fait du risque de rebond inflammatoire, la surveillance postopératoire après intervention de cataracte sur uvéite nécessite des contrôles plus fréquents que dans la pratique standard. Les résultats de la chirurgie de cataracte sur uvéite sont très hétérogènes, dépendant de la cause de l'uvéite, de la situation préopératoire, du déroulement de la procédure chirurgicale et, principalement, de l'état sur le long terme de la macula et du nerf optique (tableau 60-IV). De nombreuses séries sont encore fondées sur

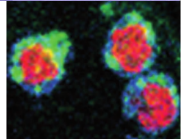
Tableau 60-IV – Résultats de la chirurgie de la cataracte dans des causes variées d'uvéite.

	Okhravi, 1999 [43]	Estafanous, 2001 [7]	Rahman, 2005 [44]	Kawaguchi, 2007 [46]
Nombre d'yeux	90	39	72	131
Âge moyen	50 ans	50 ans ± 13	49 ans	62 ans [30-87]
Suivi moyen	10 mois	20 mois	7,6 ans	57 mois [12-168]
Extraction capsulaire manuelle	88 yeux (98 %)	–	41 yeux (57 %)	–
Phacoémulsification	1 œil	39 yeux (100 %)	31 yeux (43 %)	131 yeux (100 %)
Acuité visuelle postopératoire	6/12 ou mieux dans 57 % des yeux	20/40 ou mieux dans 87 % des yeux	6/9 ou mieux dans 74 % des yeux	5/10 ou mieux dans 74 % des yeux
Œdème maculaire ou lésion maculaire cicatricielle	18 %	33 %	24 %	6,1 %
Opacification capsulaire postérieure	48 %	62 %	96 %	23,7 %

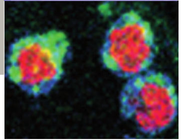
l'analyse de cas incluant des techniques manuelles extracapsulaires [6, 43, 44]. De manière récente, un petit nombre d'études a rapporté les résultats des techniques de phacoémulsification pour des yeux atteints d'uvéite [45, 46]. L'élément essentiel du pronostic fonctionnel reste la survenue d'un œdème maculaire postopératoire. Grâce au contrôle de l'inflammation per-opératoire et au respect d'un temps de quiescence de trois mois avant la chirurgie, l'incidence d'un œdème maculaire peut être équivalente entre un groupe de patients opérés de cataracte sur uvéite et un autre groupe de patients présentant des cataractes sans uvéite [3]. De nombreuses données de la littérature médicale combinent l'analyse de cas au pronostic favorable, tels que dans la cyclite hétérochromique de Fuchs, avec l'étude de cas au pronostic visuel défavorable, tels que dans les arthrites juvéniles idiopathiques. Les uvéites sont des maladies à l'évolution fréquemment prolongée et les données de suivi apparaissent donc encore trop courtes et limitées pour estimer de manière fiable les résultats à long terme de la phacoémulsification dans les yeux souffrant d'uvéite.

Références

[1] Jancevski M, Foster CS. Cataracts and uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2010, *21* : 10-14.
[2] Kump LI, Castaneda RA, Androudi SN *et al*. Visual outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 1874-1877.
[3] Bélair ML, Kim SJ, Thorne JE *et al*. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009, *148* : 128-135.e2.
[4] Cuzzani OE, Ellant JP, Young PW *et al*. Potential acuity meter versus scanning laser ophthalmoscope to predict visual acuity in cataract patients. *J Cataract Refract Surg* 1998, *24* : 263-269.
[5] Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ *et al*. Laser flare-cell photometry : methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 2005, *50* : 27-47.
[6] Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M *et al*. Long-term follow-up of anterior uveitis after cataract extraction and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1999, *25* : 1521-1526.
[7] Estafanous MF, Lowder CY, Meisler DM *et al*. Phacoemulsification cataract extraction and posterior chamber lens implantation in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 620-625.
[8] Alio JL, Chipont E, BenEzra D *et al*. International Ocular Inflammation Society, Study Group of Uveitic Cataract Surgery. Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 2096-2108.
[9] Shingleton BJ, Campbell CA, O'Donoghue MW. Effects of pupil stretch technique during phacoemulsification on postoperative vision, intraocular pressure, and inflammation. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 1142-1145.
[10] Holland GN, Van Horn SD, Margolis TP. Cataract surgery with ciliary sulcus fixation of intraocular lenses in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1999, *128* : 21-30.
[11] Lafranco Dafflon M, Tran VT, Guex-Crosier Y *et al*. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation : indications, efficacy and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999, *237* : 289-295.
[12] Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. *Eye* 1998, *12* : 679-685.
[13] Paganelli F, Cardillo JA, Melo LA Jr *et al*. The Brazilian Ocular Pharmacology and Pharmaceutical Technology Research Group. A single intraoperative sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation. *Ophthalmology* 2004, *111* : 2102-2108.
[14] Negi AK, Browning AC, Vernon SA. Single perioperative triamcinolone injection versus standard postoperative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery : Randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 468-474.
[15] Jonas JB, Kreissig I, Budde WM *et al*. Cataract surgery combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Eur J Ophthalmol* 2005, *15* : 329-335.
[16] Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR *et al*. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema : an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001, *108* : 765-772.
[17] Roesel M, Heinz C, Koch JM *et al*. Cataract surgery in uveitis. *Ophthalmology* 2008, *115* : 1431, 1431.e1.
[18] Dada T, Dhawan M, Garg S *et al*. Safety and efficacy of intraoperative intravitreal injection of triamcinolone acetonide injection after phacoemulsification in cases of uveitic cataract. *J Cataract Refract Surg* 2007, *33* : 1613-1618.
[19] Okhravi N, Morris A, Kok HS *et al*. Intraoperative use of intravitreal triamcinolone in uveitic eyes having cataract surgery : pilot study. *J Cataract Refract Surg* 2007, *33* : 1278-1283.
[20] Roesel M, Tappeiner C, Heinz C *et al*. Comparison between intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide after phacoemulsification in patients with endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009, *147* : 406-412.
[21] Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I *et al*. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005, *112* : 593-598.
[22] Li J, Heinz C, Zurek-Imhoff B *et al*. Intraoperative intraocular triamcinolone injection prophylaxis for post-cataract surgery fibrin formation in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 1535-1539.
[23] Tan DT, Chee SP, Lim L *et al*. Randomized clinical trial of Surodex steroid drug delivery system for cataract surgery : anterior versus posterior placement of two Surodex in the eye. *Ophthalmology*. 2001, *108* : 2172-2181.
[24] Manvikar S, Allen D. Cataract surgery management in patients taking tamsulosin staged approach. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 1611-1614.
[25] Chan DG, Francis IC. Intraoperative management of iris prolapse using iris hooks. *J Cataract Refract Surg* 2005, *31* : 1694-1696.
[26] Marques FF, Marques DM, Osher RH *et al*. Fate of anterior capsule tears during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 1638-1642.
[27] Yamakiri K, Uchino E, Kimura K *et al*. Intracameral triamcinolone helps to visualize and remove the vitreous body in anterior chamber in cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 650-652.
[28] Menapace R, Findl O, Georgopoulos M *et al*. The capsular tension ring : designs, applications, and techniques. *J Cataract Refract Surg* 2000, *26* : 898-912.
[29] Nishimura E, Yaguchi S, Nishihara H *et al*. Capsular stabilization device to preserve lens capsule integrity during phacoemulsification with a weak zonule. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 392-395.
[30] Tejwani S, Murthy S, Sangwan VS. Cataract extraction outcomes in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis. *J Cataract Refract Surg* 2006, *32* : 1678-1682.
[31] Javadi MA, Jafarinasab MR, Araghi AA *et al*. Outcomes of phacoemulsification and in-the-bag intraocular lens implantation in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *J Cataract Refract Surg* 2005, *31* : 997-1001.
[32] Ram J, Kaushik S, Brar GS *et al*. Phacoemulsification in patients with Fuchs' heterochromic uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 1372-1378.
[33] Menezo V, Lightman S. The development of complications in patients with chronic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 988-992.
[34] Nguyen NX, Kuchle M, Naumann GO. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after phacoemulsification in Fuchs' heterochromic uveitis. *Ophthalmologica* 2005, *219* : 21-25.
[35] Amsler M, Verrey F. Hétérochromie de Fuchs et fragilité vasculaire. *Ophthalmologica* 1946, *11* : 177-181.
[36] Quiñones K, Cervantes-Castañeda RA, Hynes AY *et al*. Outcomes of cataract surgery in children with chronic uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2009, *35* : 725-731.
[37] Lin AA, Buckley EG. Update on pediatric cataract surgery and intraocular lens implantation. *Curr Opin Ophthalmol* 2010, *21* : 55-59.



[38] Solebo AL, Russell-Eggitt I, Nischal KK *et al*. and the British Isles Congenital Cataract Interest Group. Cataract surgery and primary intraocular lens implantation in children < or = 2 years old in the UK and Ireland : finding of national surveys. *Br J Ophthalmol* 2009, *93* : 1495-1498.
[39] Lam LA, Lowder CY, Baerveldt G *et al*. Surgical management of cataracts in children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2003, *135* : 772-778.
[40] Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A *et al*. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis : a distinct clinical entity among herpetic eye diseases. *Ophthalmology* 2000, *107* : 1164-1170.
[41] Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS *et al*. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmology* 2002, *109* : 41-45.
[42] Jacob S, Agarwal A, Agarwal A *et al*. Trypan blue as an adjunct for safe phacoemulsification in eyes with white cataract. *J Cataract Refract Surg* 2002, *28* : 1819-1825.
[43] Okhravi N, Lightman SL, Towler HM. Assessment of visual outcome after cataract surgery in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 710-722.
[44] Rahman I, Jones NP. Long-term results of cataract extraction with intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Eye* 2005, *19* : 191-197.
[45] Elgohary MA, McCluskey PJ, Towler HM *et al*. Outcome of phacoemulsification in patients with uveitis. Moorfields Eye Hospital, London EC1V 2PD, UK. *Br J Ophthalmol* 2007, *91* : 916-921. Erratum in : *Br J Ophthalmol* 2009, *93* : 702.
[46] Kawaguchi T, Mochizuki M, Miyata K *et al*. Phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2007, *33* : 305-309.



Chapitre 61

Glaucome, hypertonie oculaire et uvéites

Y. Lachkar, E. Brasnu, I. Orignac

Épidémiologie

L'élévation de la pression intraoculaire (PIO) est une complication classique de l'inflammation endoculaire susceptible d'aggraver considérablement le pronostic et de compliquer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'uvéite. Dans la littérature, les données sur la fréquence du glaucome dans l'uvéite sont très variables, celle-ci variant entre 10 % et 42 %, toutes causes confondues [1-9] ; en effet, plusieurs études, rétrospectives le plus souvent, se sont intéressées à l'épidémiologie du glaucome dans l'uvéite, avec des séries et des critères de diagnostic concernant la PIO et l'inflammation oculaire très hétérogènes (tableau 61-I) [1, 4-9]. Certains auteurs s'intéressaient uniquement à la PIO avec des seuils diagnostiques variables selon les études, d'autres à la neuropathie optique glaucomateuse ou à la nécessité d'instaurer un traitement médical. Par ailleurs, les durées de suivi étaient également hétérogènes et les données pachymétriques n'ont pas été prises en compte, même dans les études les plus récentes. En outre, les causes des uvéites étaient de fréquences différentes en raison des localisations variées des centres de recrutement (Japon, États-Unis, France, Grande-Bretagne).

En revanche, les données épidémiologiques sur la gravité du glaucome dans l'uvéite semblent relativement plus homogènes. En effet, une neuropathie optique glaucomateuse était retrouvée dans seulement 10 % des cas d'uvéite dans l'étude de Herbert *et al.* et dans 3 % des cas dans celle de Merayo-Lloves *et al.* [4, 7]. Une atteinte glaucomateuse du champ visuel était suspectée chez 3 % des patients présentant une uvéite dans l'étude de Panek *et al.* (20 % des patients présentant une hypertonie intraoculaire) et dans 1 % à 2 % des cas dans celles de Menezo et Lightman et celle de Saouli *et al.* [1, 5, 9]. Notons que l'analyse de l'excavation papillaire ou du champ visuel est souvent difficile chez les patients atteints d'uvéite en raison du trouble des milieux ou de la neuropathie optique d'origine inflammatoire — 11 % de neuropathies optiques inflammatoires dans l'étude de Saouli *et al.* —, ce qui implique une analyse prudente de ces données [5]. D'autre part, il peut également exister dans certaines de ces études un biais important faisant surestimer à la fois la fréquence de l'hypertonie intraoculaire mais aussi sa gravité, biais lié au recrutement d'uvéites potentiellement plus graves dans les centres spécialisés comme ceux où ont été réalisées la plupart des études citées ici.

Les facteurs de risque de développer une hypertonie intraoculaire, voire un glaucome avéré, au cours des uvéites sont divers. Pour la plupart des auteurs, la chronicité de l'uvéite est un facteur de risque majeur pouvant multiplier par deux ou par trois le risque de survenue d'une élévation prolongée de la PIO [2]. Les uvéites aiguës n'entraînent le plus souvent qu'une élévation transitoire et facilement résolutive de la PIO. L'incidence du glaucome augmente avec la durée de l'uvéite. Dans l'étude de Neri *et al.*, [8] le pourcentage de patients présentant une élévation de la PIO nécessitant un traitement médical était de 6,5 % à un an, de 11,1 % à cinq ans, de 15,2 % à six ans, de 21,6 % à huit ans et de 22,3 % à dix ans. Par ailleurs, l'activité de l'uvéite ainsi que la topographie de l'inflammation semblent être également des facteurs de risque importants de survenue d'une élévation de la PIO [1, 5-7]. En effet, pour des raisons physiopathologiques évidentes, l'élévation de la PIO est plus fréquente dans les uvéites antérieures que dans les uvéites intermédiaires et postérieures — l'obstruction et l'inflammation trabéculaires, la survenue de synéchies angulaires ou postérieures sont consécutives à l'inflammation du segment antérieur. Ainsi, dans la série de Takahashi *et al.* — qui utilisait comme critère diagnostique une élévation de la PIO supérieure à 21 mm Hg associée à la nécessité d'instaurer un traitement médical —, la PIO maximale des patients glaucomateux présentant une uvéite antérieure était de 35,6 mm Hg en moyenne, contre 31,5 mm Hg chez les patients présentant une uvéite intermédiaire et 26,9 mm Hg chez les patients avec une uvéite postérieure [6]. Dans cette même étude, des synéchies antérieures périphériques en gonioscopie étaient retrouvées chez 44,7 % des patients présentant une élévation de la PIO, dont 7,5 % sur plus de 180°.

Un autre facteur favorisant classiquement la survenue d'une élévation de la PIO est l'administration de traitements corticoïdes par voie orale ou sous forme de collyre au cours de l'uvéite. Or, dans les études précédemment citées, la corticothérapie n'a été incriminée que dans un faible pourcentage de cas : 0 % des cas dans l'étude de Panek *et al.*, 4,5 % et 8,9 % dans les études de Saouli et de Takahashi respectivement [1, 5, 6].

En revanche, un des facteurs majeurs influant sur le risque de survenue d'une élévation de la PIO est l'étiologie de l'uvéite. En effet, certaines causes, comme le syndrome de Posner-Schlossman, l'uvéite herpétique ou la cyclite hétérochromique de Fuchs, s'accompagnent fréquemment d'élévation de la PIO. Les données sont toutefois variables selon les études (cf. *infra*, « Diagnostic étiologique »). D'autres facteurs ont été incriminés dans certaines

études, comme la forme granulomateuse de l'uvéite [5] ou l'âge des patients [7].

On peut retenir que, malgré la grande variabilité des données de la littérature sur la fréquence de l'élévation pressionnelle dans l'uvéite, cette dernière est un facteur pronostique péjoratif. Ce point est bien illustré par les résultats de l'étude de Neri avec la survenue d'une baisse d'acuité visuelle dans 14,5 % des cas d'uvéite sans élévation de la PIO, contre 31,7 % des cas dans les uvéites associées à une élévation de la PIO, soit un risque de baisse d'acuité visuelle multiplié par deux. De plus, les données relatives aux facteurs de risque de survenue d'une élévation de la PIO et d'un glaucome que sont la chronicité, l'activité et la topographie antérieure de l'uvéite sont homogènes selon les études et bien corrélées aux mécanismes physiopathologiques.

Physiopathologie

La pression intraoculaire mesurée lors d'une uvéite dépend de l'équilibre entre la production d'humeur aqueuse par le corps ciliaire inflammatoire et l'évacuation de l'humeur aqueuse à travers le trabéculum inflammatoire.

Les changements de composition de l'humeur aqueuse, tels que l'augmentation du taux de protéines et de la cellularité, la présence de prostaglandines, de cytokines pro-inflammatoires, peuvent stimuler la production d'humeur aqueuse ou diminuer sa résorption. Les modifications morphologiques de l'angle iridocornéen concourent à diminuer l'évacuation de l'humeur aqueuse.

Cliniquement, trois grandes formes de glaucome secondaire uvéitique se distinguent : glaucome secondaire à angle ouvert, glaucome secondaire à angle fermé, glaucome secondaire associant les deux formes précédentes.

GLAUCOME SECONDAIRE À ANGLE OUVERT

Le glaucome secondaire à angle ouvert est rencontré aussi bien dans les uvéites aiguës que dans les uvéites chroniques.

OBSTRUCTION DU TRABÉCULUM

Il s'agit de la cause la plus fréquente de glaucome secondaire [10-12]. Le trabéculum est obstrué de cellules inflammatoires et de protéines exsudées. L'augmentation de la concentration protéique de l'humeur aqueuse entraîne une réduction de sa résorption. Ladas *et al.* ont montré que les patients présentant une uvéite avec un tyndall protéique élevé mesuré par *flare meter* avaient une résorption de l'humeur aqueuse plus faible [10]. De plus, les cellules, les débris inflammatoires et la fibrine libérés par la rupture de la barrière hémato-aqueuse se bloquent au niveau du trabéculum juxtacanaliculaire et l'obstruent [13].

INFLAMMATION DU TRABÉCULUM

Le trabéculum peut être directement le siège d'une inflammation sans atteinte du corps ciliaire. Le dysfonctionnement des cellules trabéculaires provoque une réduction des pores trabéculaires et une diminution de la résorption d'humeur aqueuse provoquant l'hypertonie oculaire. L'organisation de précipités présents à la surface du trabéculum peut provoquer des synéchies antérieures périphériques.

HYPERSÉCRÉTION D'HUMEUR AQUEUSE

L'hypersécrétion est secondaire à une altération de la barrière hémato-aqueuse et à une augmentation de la concentration protéique de l'humeur aqueuse. Il s'agit du mécanisme en cause suggéré en cas de syndrome de Posner-Schlossman (cf. *infra*).

HYPERTONIE CORTISONIQUE

Les stéroïdes utilisés dans le traitement de l'uvéite peuvent induire une résistance à l'écoulement du flux d'humeur aqueuse par des modifications morphologiques et biochimiques (accumulation de glycoaminoglycanes dans le réseau trabéculaire). L'hypertonie cortisonique dépend de la dose, de la structure chimique du stéroïde, de la voie d'administration et de la susceptibilité du patient (« *steroid responders* ») ; elle apparaît généralement quelques semaines après le début du traitement mais peut parfois survenir à distance.

LÉSIONS SECONDAIRES À L'INFLAMMATION CHRONIQUE

L'uvéite peut entraîner une perte en cellules endothéliales trabéculaires, une lésion du canal de Schlemm ou une obstruction du trabéculum par une membrane hyaline.

Tableau 61-I – Récapitulatif des différentes études récentes s'intéressant à la fréquence de l'élévation de la pression intraoculaire (PIO) et/ou du glaucome chez les patients atteints d'uvéite, précisant les critères diagnostiques utilisés.

Auteurs	Pays	Nombre de patients	Critères diagnostiques	Élévation de la PIO et/ou glaucome chez les patients atteints d'uvéite	
				% patients	% yeux
Panek, 1990 [1]	États-Unis	100 patients (161 yeux)	PIO > 21 mm Hg à deux examens successifs	23 %	–
Saouli, 1999 [5]	France	374 patients	PIO > 21 mm Hg lors d'un seul examen	12 %	–
Merayo-Lloves, 1999 [4]	États-Unis	1 254 patients	PIO > 21 mm Hg + excavation papillaire et/ou atteinte du champ visuel	9,6 %	12 %
Takahashi, 2001 [6]	Japon	1 099 patients (1 604 yeux)	PIO > 21 mm Hg et traitement médical	19,7 %	18,3 %
Herbert, 2004 [7]	Royaume-Uni	216 patients (342 yeux)	PIO > 21 mm Hg à deux examens successifs	–	41,8 %
Neri, 2004 [8]	Royaume-Uni	391 patients	PIO > 21 mm Hg et traitement médical continu ou chirurgical ± atteinte du nerf optique	15 %	–
Menezo, 2005 [9]	Royaume-Uni	68 patients (91 yeux)	PIO > 22 mm Hg	–	15 %

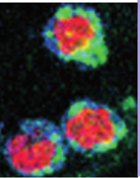


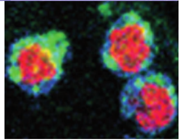
Tableau 61-II – Étiologie de glaucome sur uvéite.

Étiologie			Incidence du glaucome	Mécanismes impliqués	Caractéristiques du glaucome	Traitement du glaucome	Références
Atteinte oculaire	Cyclite hétérochromique de Fuchs		6,3 % à 59 % Plus fréquent si uvéite unilatérale et chez les Noirs	Angle ouvert (membrane inflammatoire sur le trabéculum) : sclérose trabéculaire, trabéculite, néovascularisation, intumescence du cristallin, phacoanaphylaxie, affaiblissement du canal de Schlemm, hyphéma	Complication de l'inflammation chronique Fins vaisseaux saignant facilement au niveau du trabéculum (signe d'Amsler) Traitement difficile Mauvais pronostic	Traitement médical et chirurgie filtrante (sclérectomie profonde non perforante, trabéculectomie)	[13-30]
	Syndrome de Posner-Schlossman (crise glaucomato-cyclitique)		100 %	Diminution de l'élimination de l'humeur aqueuse et élévation de sa production	Élévation importante de la PIO contrastant avec l'inflammation modérée de la chambre antérieure Crise spontanément résolutive Développement tardif d'un GPAO bilatéral dans les années suivant les crises	Traitement médical des crises Chirurgie filtrante, qui ne prévient pas la récurrence des attaques	[3, 15, 31-40]
	Pars planite		7 % à 16 %	Angle ouvert, néovasculaire, bloc pupillaire (iris bombé)	Associé à l'inflammation chronique	Traitement médical et chirurgie filtrante (sclérectomie profonde non perforante, trabéculectomie)	[3, 5, 15, 73-75]
	Ophtalmie sympathique		43 %	Angle ouvert, iris bombé, épaississement de l'iris	Traitement difficile		[15]
Maladies systémiques	Arthrite	Spondylarthropathies, syndrome de Reiter, rhumatisme psoriasique	Rare	Angle ouvert, synéchies antérieures périphériques, bloc pupillaire			[72]
		Arthrite chronique juvénile	15 % à 38 %	Bloc pupillaire (iris bombé, ++), synéchies antérieures périphériques (++), débris trabéculaires, trabéculite	Fréquence qui augmente avec la durée de la maladie (et si ANCA⁺, pour certains) Risque de fibrose conjonctivale (++) après chirurgie filtrante	Traitement médical, iridotomie laser si bloc pupillaire, chirurgie filtrante, trabéculodialyse, tubes de drainage	[15, 41-54]
	Sarcoïdose		9,3 % à 25,5 %	Angle ouvert (débris trabéculaires, trabéculite, synéchies antérieures périphériques), bloc pupillaire (iris bombé)	Mauvais pronostic Fréquence qui augmenterait chez les patients noirs Glaucome, principal facteur de mauvais pronostic visuel	Traitement médical, iridotomie laser si bloc pupillaire, chirurgie filtrante	[3, 15, 76-87]
	Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		6 % à 45 %	Angle ouvert, synéchies antérieures périphériques, bloc pupillaire par gonflement et rotation antérieure du corps ciliaire	Mauvais pronostic	Traitement médical, iridotomie laser ou chirurgicale si bloc pupillaire, chirurgie filtrante, tubes de drainage	[3, 88-94]
	Maladie de Behçet		11 % à 16 %	Angle ouvert (débris trabéculaires, trabéculite, synéchies antérieures périphériques), bloc pupillaire (iris bombé), glaucome néovasculaire		Traitement médical, iridotomie laser ou chirurgicale si bloc pupillaire, chirurgie filtrante	[95-98]

Tableau 61-II – Étiologie de glaucome sur uvéite. (suite)

Étiologie			Incidence du glaucome	Mécanismes impliqués	Caractéristiques du glaucome	Traitement du glaucome	Références
Maladies infectieuses	Virales	Herpes simplex	28 % à 40 % d'élévation de la PIO (12 % de progression vers un glaucome)	Angle ouvert (débris trabéculaires, trabéculite) ou synéchies antérieures périphériques	Évolution par attaques intermittentes sur 3 à 10 semaines Risque qui augmente si ischémie du segment antérieur (83 %)	Traitement médical et chirurgie filtrante (sclérectomie profonde non perforante, trabéculectomie)	[55-62]
		VZV	16 % à 50 %	Angle ouvert (débris trabéculaires, trabéculite) ou synéchies antérieures périphériques		Traitement médical et chirurgie filtrante (sclérectomie profonde non perforante, trabéculectomie)	[63-66]
		Lèpre	10 %	Angle ouvert ou synéchies antérieures périphériques			[110-111]
		Rubéole	2 % à 15 % (rubéole congénitale)	Angle ouvert (débris trabéculaires, trabéculite) ou synéchies antérieures périphériques	Forme transitoire (réaction inflammatoire non granulomateuse) ou forme permanente par malformations congénitales de l'angle	Traitement médical, iridotomie laser ou chirurgicale si bloc pupillaire, chirurgie filtrante, goniotomie, tubes de drainage	[3, 27, 28, 68-71]
		Adénovirus, oreillons	Rare	Angle ouvert	Hypertonie transitoire		[106-109]
	Syphilis			Angle ouvert ou fermé	Associé à la forme congénitale ou acquise		[1, 3, 15, 99-103]
	Toxoplasmose		12 % à 37 %	Angle ouvert	Souvent transitoire		[104-105]
	Tuberculose		33 % ?	Atteinte granulomateuse du segment antérieur			[5]
	Onchocercose		18 % à 24 % dans les zones endémiques	Angle ouvert (++) ou synéchies antérieures périphériques			[112-113]

GPAO, glaucome primitif à angle ouvert ; PIO, pression intraoculaire, SPNP, sclérectomie profonde non perforante.



GLAUCOME SECONDAIRE À ANGLE FERMÉ

SYNÉCHIES ANTÉRIEURES PÉRIPHÉRIQUES

Les synéchies antérieures périphériques sont une complication fréquente des uvéites, particulièrement des uvéites granulomateuses, et peuvent aboutir à un angle iridocornéen complètement fermé. Elles sont secondaires à l'organisation de précipités inflammatoires localisés dans l'angle, à une crise aiguë de fermeture de l'angle iridocornéen ou à une chirurgie intraoculaire avec athalamie prolongée.

BLOC PUPILLAIRE LORS DES SYNÉCHIES POSTÉRIEURES

La séclusion pupillaire complète secondaire à des synéchies postérieures entre l'iris et le cristallin (ou le vitré chez l'aphake) entraîne un bloc pupillaire avec une fermeture aiguë de l'angle secondaire au bombement irien. Les synéchies postérieures sont plus fréquentes dans les uvéites granulomateuses [11]. La rapidité de formation et la sévérité des synéchies postérieures dépendent du type d'uvéite, de sa durée et de sa sévérité, ainsi que du délai de prise en charge thérapeutique.

NÉOVASCULARISATION

Une uvéite chronique peut entraîner au long cours une néovascularisation irienne et de l'angle iridocornéen. Les cytokines libérées par les cellules inflammatoires peuvent stimuler la néovascularisation. Ce tissu fibrovasculaire se contracte et provoque des synéchies antérieures périphériques qui peuvent aboutir à un angle fermé sur 360°. Ce type de glaucome est résistant au traitement médical et chirurgical et son pronostic est mauvais [11].

ROTATION ANTÉRIEURE DU CORPS CILIAIRE

Ce mécanisme peut survenir lors d'un œdème du corps ciliaire secondaire à une cyclite, sclérite ou choroïdite. La rotation antérieure du corps ciliaire est un mécanisme rare de glaucome à angle fermé sans blocage pupillaire.

Lors d'un glaucome uvéitique, plusieurs mécanismes peuvent s'intriquer pour expliquer l'hypertonie oculaire et ces différents mécanismes doivent être analysés afin d'optimiser le traitement.

Diagnostic clinique

Nous insisterons sur les points clés de l'examen clinique qui peuvent avoir une incidence diagnostique et/ou thérapeutique sur l'hypertonie oculaire ou le glaucome. L'examen doit être méthodique en évaluant :

– la cornée :

• en mesurant son épaisseur (pachymétrie), afin d'interpréter la mesure de la PIO ;

• en recherchant une insuffisance endothéliale si une prescription d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou la pose d'une valve est envisagée ;

• en recherchant des signes d'herpès, notamment si la prescription de prostaglandines est envisagée (cf. *infra*) ;

– la chambre antérieure, afin d'évaluer sa profondeur et à la recherche d'un signe de Van Herrick, qui ne dispense en aucun cas de la réalisation d'une gonioscopie ;

– l'iris, en cas de diagnostic différentiel avec les syndromes irido-cornéo-endothéliaux et en raison de la vasodilatation irienne liée à l'uvéite qui peut être confondue avec une rubéose.

La gonioscopie recherche des dépôts irréguliers de pigments, des nodules, des néovaisseaux, des précipités trabéculaires. Le degré de fermeture de l'angle doit être apprécié et quantifié. En cas d'étroitesse ou de fermeture de l'angle, la gonioscopie avec indentation (fig. 61-1) doit être systématique pour différencier une fermeture de l'angle par apposition d'une fermeture de l'angle par synéchies antérieures périphériques (fig. 61-2), qui contre-indiquent la réalisation d'une iridotomie au laser.

Il peut exister à l'état normal des vaisseaux dans l'angle iridocornéen. Ces vaisseaux sont caractérisés par leur orientation radiaire ou circonférentielle, la pauvreté de leur anastomose et le fait qu'ils ne traversent jamais l'éperon scléral. Ils sont surtout visibles sur des iris clairs. Les vaisseaux pathologiques sont plus fins, ont une orientation anarchique, traversent l'éperon scléral et



Fig. 61-1 ***Angle étroit.*** ***a.*** *Gonioscopie sans indentation.* ***b.*** *Gonioscopie avec indentation : angle partiel réouvrable. (Clichés : centre d'ophtalmologie du Trocadéro.)*



Fig. 61-2 ***Remaniements post-inflammatoires de l'angle.*** *(Cliché : centre d'ophtalmologie du Trocadéro.)*

sont associés à un tissu fibreux en cas de glaucome néovasculaire. Des vaisseaux sanguins pathologiques peuvent également être retrouvés en cas de cyclite hétérochromique (de Fuchs) ou d'uvéite antérieure chronique.

L'examen du segment postérieur évalue le nerf optique en corrélant l'excavation et la taille du disque et en recherchant un œdème maculaire qui peut influer sur le choix d'une molécule antiglaucomateuse

Diagnostic étiologique

Différentes formes spécifiques d'uvéite peuvent être associées à une élévation de la PIO ou à un glaucome (tableau 61-II). La fréquence de survenue de cette complication est variable et dépend de plusieurs facteurs, comme la localisation de l'inflammation ou la chronicité de l'uvéite. Cependant, même si classiquement le risque de survenue d'une élévation de la PIO, voire d'un glaucome, est plus important dans les formes antérieures, cette élévation peut être la conséquence de toutes formes d'uvéite : uvéites antérieure, intermédiaire, postérieure, ou panuvéite. En théorie, une élévation de la PIO peut être retrouvée quelle que soit l'étiologie de l'uvéite, même en l'absence de traitement cortisonique. Cependant, certaines causes s'accompagnent plus souvent d'une élévation de la PIO (tableau 61-II). Les syndromes les plus fréquents sont présentés ci-après, les entités plus rares étant résumées dans le tableau 61-II. Par ailleurs, pour chaque étiologie, seules les informations relatives au glaucome sont détaillées ici, le reste étant traité dans les autres chapitres de ce rapport.

UVÉITES ANTÉRIEURES

CYCLITE HÉTÉROCHROMIQUE DE FUCHS

Le glaucome est une complication classique et fréquente de la cyclite hétérochromique de Fuchs. En effet, dans sa définition — qui est exclusivement clinique —, la cyclite hétérochromique de Fuchs associe une uvéite chronique non granulomateuse à une hétérochromie de l'iris, une cataracte et à un glaucome [13]. L'incidence du glaucome au cours de l'évolution de cette pathologie est très variable selon les études, cette complication étant retrouvée dans 6,3 % à 59 % des cas [14-19]. Par ailleurs, pour certains, le risque de développer un glaucome au cours de la cyclite hétérochromique de Fuchs augmenterait avec la durée de la maladie de 0,5 % à 4 % par an [16, 20]. Il semblerait également que l'incidence de cette complication soit plus élevée dans les cas bilatéraux et chez les patients noirs, et qu'elle survienne plus souvent après la chirurgie de la cataracte [14, 21]. Notons que même si, classiquement, la cyclite hétérochromique de Fuchs est une pathologie unilatérale, des cas bilatéraux ont été rapportés [22].

Sur le plan physiopathologique, le glaucome est surtout la conséquence de l'inflammation chronique, les corticoïdes n'étant pas classiquement prescrits car non efficaces dans cette pathologie. Les mécanismes physiopathologiques de survenue d'une élévation de la PIO dans la cyclite hétérochromique sont nombreux : membrane inflammatoire sur le trabéculum, sclérose trabéculaire, trabéculite, néovascularisation, intumescence du cristallin, phacoanaphylaxie, collapsus du canal de Schlemm, hyphéma [14, 16, 20, 22-26].

Sur le plan clinique, le glaucome de la cyclite hétérochromique de Fuchs ressemble le plus souvent à un glaucome à angle ouvert, où s'associent une augmentation de la résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse et une pression veineuse épisclérale normale. En gonioscopie pourront être retrouvés de fins vaisseaux radiaires ou concentriques au niveau du trabéculum, susceptibles de saigner lors de traumatismes minimes et d'entraîner une hémorragie filiforme responsable du classique signe d'Amsler (fig. 61-3). Une rubéose irienne associée ou non à un glaucome néovasculaire peut également être observée [20].

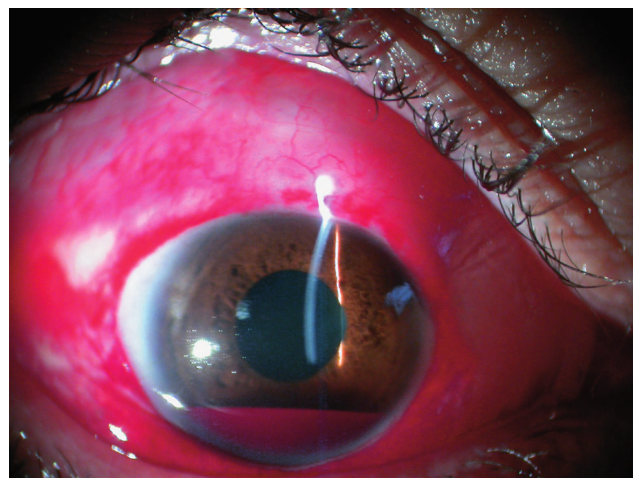


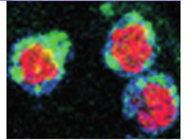
Fig. 61-3 *Signe d'Amsler, responsable d'un hyphéma, au cours d'une trabéculectomie dans un contexte de cyclite hétérochromique de Fuchs.*

Le diagnostic différentiel principal de la cyclite hétérochromique de Fuchs est la crise glaucomatocyclitique, ou syndrome de Posner-Schlossman (cf. *infra*), répondant bien à de faibles doses de corticoïdes contrairement à la cyclite hétérochromique qui est corticorésistante ; notons que des publications récentes ont mis en cause le virus de la rubéole comme facteur étiologique de la cyclite hétérochromique [27, 28], le syndrome de Posner-Schlossman pouvant quant à lui être lié au cytomégalovirus [29, 30]. Un autre diagnostic différentiel est le syndrome endothélial iridocornéen — qui associe des anomalies cornéennes endothéliales à des synéchies périphériques antérieures et à des anomalies de l'iris —, où une hétérochromie par atrophie irienne peut aussi être associée à l'hypertonie oculaire.

Le glaucome de la cyclite hétérochromique de Fuchs est sévère et de traitement difficile. Le traitement médical est rarement suffisant : une chirurgie filtrante est souvent indiquée, car la trabéculoplastie au laser argon est contre-indiquée dans la mesure où elle favorise la rupture de la barrière hémato-aqueuse, majorant l'inflammation intraoculaire. Dans la publication de La Hey s'intéressant au traitement et au pronostic du glaucome dans la cyclite hétérochromique (série de cent onze patients, dont trente présentaient un glaucome), le traitement médical maximal était insuffisant dans 73 % des cas [19]. En revanche, la chirurgie filtrante permit de contrôler la pression intraoculaire dans 72 % des cas sur un suivi moyen de vingt-six mois. En effet, l'évolution des techniques chirurgicales avec, en particulier, l'utilisation des antimétabolites au cours de la chirurgie filtrante du glaucome (sclérectomie profonde ou trabéculectomie), a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de ces patients, même si la fibrose conjonctivale reste un facteur de risque important d'échec de la chirurgie.

SYNDROME DE POSNER-SCHLOSSMAN

Le syndrome de Posner-Schlossman, décrit en 1948 par Posner et Schlossman, est aussi dénommé crise glaucomatocyclitique. Il est



caractérisé par des épisodes récurrents d'élévation importante et unilatérale de la PIO associés à une inflammation discrète de la chambre antérieure [31]. Ainsi, par définition, l'élévation de la pression oculaire est présente dans 100 % des cas. Cette affection débute en général vers quarante à soixante ans, rarement après la soixantaine [3]. Les épisodes peuvent évoluer sur quelques heures à quelques semaines, avec un retour à la normale des signes cliniques entre les crises. Sur le plan symptomatologique, la crise s'accompagne d'un flou visuel avec halos et d'une douleur modérée, contrastant avec l'élévation pressionnelle souvent majeure ; elle peut même parfois être asymptomatique. L'hyperhémie conjonctivale est souvent minime ou absente. L'examen biomicroscopique retrouve classiquement des petits précipités rétrocornéens ronds et non pigmentés localisés au niveau du tiers inférieur de la cornée. L'inflammation de la chambre antérieure est minime à modérée, sans synéchie postérieure. En gonioscopie, l'angle est ouvert et d'apparence normale. Une dilatation de la pupille peut être observée du côté atteint. En revanche, l'hétérochromie irienne présente dans la description initiale du syndrome [31] n'est pas caractéristique. La PIO initiale est souvent élevée (de 40 à 60 mmHg) et l'angle iridocornéen est ouvert et non synéchié en gonioscopie. L'examen de la tête du nerf optique peut mettre en évidence une excavation papillaire glaucomateuse, liée à la récurrence et à l'intensité des crises. Le champ visuel peut être altéré. Dans une étude récente de Jap *et al.* [32], un glaucome (neuropathie optique) était diagnostiqué chez 26,4 % des patients présentant un syndrome de Posner-Schlossman. De plus, les patients présentant une récurrence des crises depuis plus de dix ans avaient un risque 2,8 fois plus élevé de développer un glaucome par rapport aux patients dont la durée des symptômes était inférieure à dix ans.

Sur le plan physiopathologique, l'élévation de la PIO au cours de la crise serait liée à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse [33], mais aussi, ce qui est inhabituel, à une augmentation de sa production [34, 35].

Plusieurs causes au syndrome de Posner-Schlossman ont été incriminées, comme le terrain atopique [36] et, plus récemment, l'infection par le cytomégalovirus [29, 30]. Il existerait également une relation avec le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) [37, 38]. En effet, contrairement à ce qui a été décrit par Posner et Schlossman initialement, il semblerait que les patients présentant ce syndrome auraient une incidence plus élevée de réponse aux corticostéroïdes par rapport aux sujets normaux, incidence identique à celle des patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert. Par ailleurs, certains patients présentent, dans l'œil controlatéral également, une élévation de la PIO, une excavation papillaire, une résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse et une altération du champ visuel. Aussi la prise en charge des patients présentant un syndrome de Posner-Schlossman doit-elle être impérativement associée à une surveillance clinique voire campimétrique de l'œil atteint et de l'œil controlatéral. De plus, des cas bilatéraux de crise glaucomatocyclitique ont été décrits, les crises survenant sur les deux yeux, simultanément ou non [37].

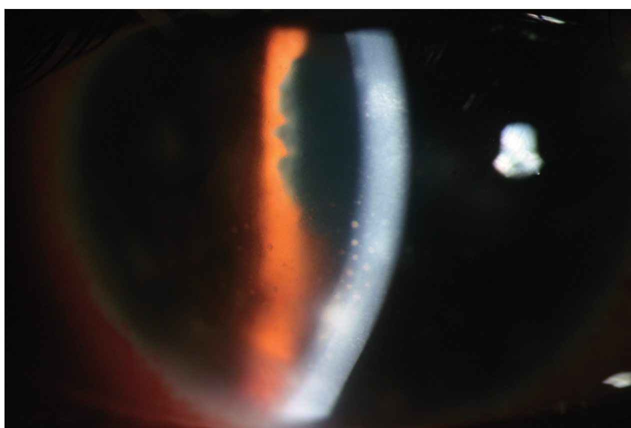
En général, la crise glaucomatocyclitique du syndrome de Posner-Schlossman est résolutive dans le temps quelle que soit la thérapeutique instaurée. Cependant, durant les crises, un traitement hypotonisant local est préconisé ; les collyres de la famille des prostaglandines sont classiquement contre-indiqués. Un traitement anti-inflammatoire stéroïdien ou non peut y être associé, en tenant compte du risque de glaucome cortico-induit. La chirurgie filtrante est parfois indiquée [39, 40] mais est le plus souvent réservée aux patients présentant une neuropathie optique progressive avec atteinte du champ visuel. Elle peut être également discutée pour certains (indication relative) chez les patients présentant des symptômes sévères et invalidants [40].

ARTHRITE CHRONIQUE JUVÉNILE

Le glaucome est une complication grave et fréquente de l'uvéite de l'arthrite chronique juvénile, ou arthrite juvénile idiopathique [4, 41]. Il s'agit de la troisième cause de baisse d'acuité visuelle chez ces patients après la cataracte et la kératite en bandelette [42]. Le glaucome est présent dans 15 % à 38 % des cas, selon les études, chez les patients présentant une uvéite sur arthrite chronique juvénile ; l'incidence augmente avec la durée de la maladie [43-47]. La positivité des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) serait associée à une augmentation du risque de survenue d'un glaucome secondaire [47].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques souvent intriqués peuvent expliquer la survenue l'une élévation de la PIO et d'un glaucome dans l'arthrite chronique juvénile [44]. Néanmoins, il s'agit le plus souvent d'une fermeture de l'angle iridocornéen. Cette fermeture peut être soit aiguë, secondaire à des synéchies postérieures avec constitution d'un bloc pupillaire avec « iris tomate », soit progressive suite à la constitution de synéchies antérieures périphériques (fig. 61-4). L'élévation de la PIO peut également être la conséquence d'une obstruction trabéculaire inflammatoire ou liée à l'administration de corticostéroïdes.

Sur le plan thérapeutique, l'épargne cortisonée avec l'utilisation d'immunosuppresseurs par voie générale est une des premières



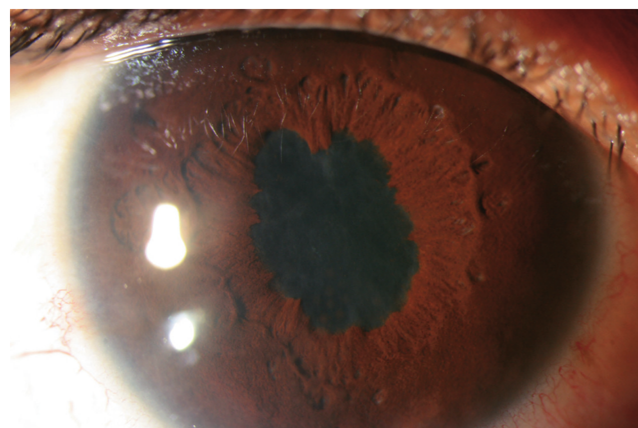


Fig. 61-4 ***Synéchies iridocristalliniennes.*** **a.** *Uvéite granulomateuse active, avec synéchies en cours de constitution sur 360°.* **b.** *Risque d'« iris tomate » par synéchies quasi-circonférentielles.*

a | b

mesures permettant d'éviter la survenue d'un glaucome cortico-induit ou l'aggravation d'un glaucome préexistant [48]. Des traitements hypotonisants locaux comme les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) topiques pourront être prescrits pour tenter de baisser la pression intraoculaire, en tenant compte de leurs potentiels effets systémiques. Les myotiques, en revanche, ne doivent pas être utilisés en raison du risque de rupture de la barrière hémato-aqueuse, qui favorise la formation de synéchies. Le traitement topique étant souvent insuffisant, il est fréquemment nécessaire de prescrire un traitement par acétalozamide par voie générale, plus efficace que les traitements en collyre et souvent mieux toléré chez l'enfant que chez l'adulte.

Cependant, les effets secondaires de ces thérapeutiques ne sont pas négligeables et un traitement chirurgical est souvent nécessaire. Notons que la trabéculoplastie au laser argon n'est pas efficace dans les uvéites sur arthrite chronique juvénile. En revanche, une iridotomie au laser pourra être réalisée en cas de bloc pupillaire complet avec « iris tomate » ou chez les patients à risque de fermeture de l'angle par ce mécanisme.

L'utilisation des antimétabolites a amélioré le pronostic de la chirurgie filtrante conventionnelle (trabéculectomie) dans cette pathologie [49], bien que les résultats soient encore assez décevants. En effet, chez l'enfant, la sclère est plus rigide, ce qui augmente le risque d'issue de vitré ou d'ectasie sclérale [50]. Par ailleurs, la cicatrisation conjonctivale est augmentée, majorant le risque de fibrose des bulles de filtration et de remontée pressionnelle après la chirurgie. Une alternative chirurgicale possible chez les patients atteints d'arthrite chronique juvénile est la goniotomie, qui semble plus efficace et moins risquée [51, 52] ; elle consiste à créer une communication entre le canal de Schlemm et la chambre antérieure. Selon Ho (série de quarante yeux), les facteurs pronostiques péjoratifs de cette chirurgie seraient l'âge du patient, la présence de goniosynéchies, l'aphakie et des antécédents de chirurgie antérieure [51]. La cyclodestruction au laser diode, en revanche, n'a pas montré de bons résultats dans cette pathologie, probablement en raison de l'importante réaction inflammatoire liée à ce type de traitement [53]. Une alternative thérapeutique est l'implantation de tubes de drainage de type Molteno, Ahmed, Baerveldt ou Krupin, qui peuvent être proposés principalement en cas d'échec d'une chirurgie antérieure en raison du risque élevé de complications [54].

UVÉITE HERPÉTIQUE

Les récurrences oculaires d'infections herpétiques peuvent se présenter sous forme de kératites, d'uvéites ou de kérato-uvéites (fig. 61-5). Les kérato-uvéites herpétiques s'accompagnent d'hypertonie oculaire dans 28 % à 54 % des cas, avec une progression vers un glaucome dans 12 % des cas [55, 56]. La fréquence de survenue d'un glaucome augmente dans les cas de kérato-uvéite compliquée d'ischémie du segment antérieur et atteint alors 83 % des cas [57]. Sur le plan physiopathologique, l'angle est le plus souvent ouvert, l'obstruction par les débris inflammatoires ou la trabéculite étant les mécanismes de l'hypertonie oculaire. Un glaucome à angle fermé par des synéchies antérieures périphériques peut également s'observer dans les cas sévères de kérato-uvéite avec perforation cornéenne.

Le traitement médical peut nécessiter l'utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, de bêtabloquants ou d'α_2-agonistes.

L'utilisation d'analogues de prostaglandines est déconseillée en raison de la possibilité de récurrences induites, ces cas de figures ayant été décrits dans différents cas cliniques [58-60] et études expérimentales chez le lapin [61, 62]. En effet, dans ces études, le latanoprost aggraverait la kératite au stade aigu et favoriserait les récurrences herpétiques [61, 62].

Par ailleurs, le glaucome de l'uvéite herpétique peut être non contrôlé médicalement et nécessiter un traitement chirurgical [63-65].

UVÉITE ZOSTÉRIENNE

Le zona ophtalmique s'accompagne fréquemment d'uvéite (20 %), qui apparaît classiquement une à deux semaines après l'éruption cutanée [63, 64]. Dans 25 % à 50 % des cas, l'uvéite zostérienne s'accompagne d'hypertonie oculaire [63, 65-68]. Un glaucome persistant après la résolution de l'uvéite zostérienne est plus rare que dans l'uvéite herpétique (2 % des cas), à angle ouvert par inflammation du trabéculum ou à angle fermé par synéchies antérieures périphériques [67]. Le traitement antiviral précoce réduit l'apparition de complications sévères du zona ophtalmique [63].

RUBÉOLE

Un glaucome secondaire peut survenir chez 2 % à 15 % des patients présentant une rubéole congénitale et est souvent associé aux formes sévères de la maladie. La survenue d'une cataracte peut y être associée ou non [68-70]. L'élévation de la PIO peut être transitoire ou prolongée selon les mécanismes physiopathologiques impliqués : une élévation transitoire de la PIO peut être associée à une inflammation aiguë du segment antérieur (infiltration inflammatoire non granulomateuse par des lymphocytes, histiocytes, plasmocytes) ; les formes permanentes, elles, sont plutôt liées à des malformations congénitales du segment antérieur (microphtalmie) avec anomalies de l'angle iridocornéen [6, 7]. Ces formes permanen-

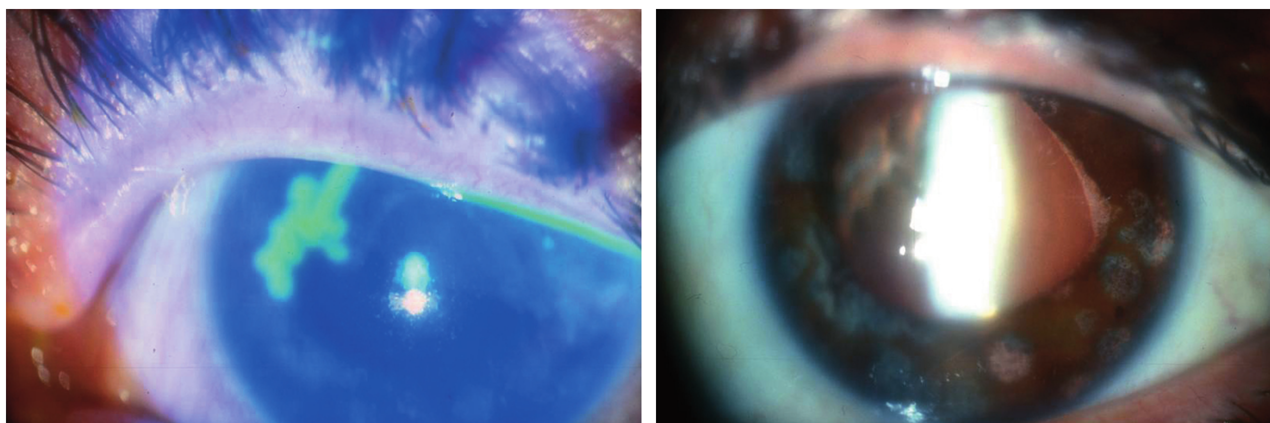
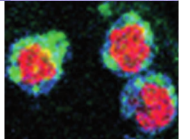


Fig. 61-5 ***Kérato-uvéite herpétique.*** **a.** *Ulcère dendritique.* **b.** *Zones d'atrophie irienne visibles en transillumination.* a | b



tes peuvent être diagnostiquées dès les premières années de vie mais également au cours de la première ou de la deuxième décennie [71]. En gonioscopie pourront alors être observés des aspects proches de ceux des glaucomes congénitaux avec une fermeture de l'angle secondaire à la microphtalmie et à l'intumescence du cristallin. Ce dernier type de glaucome est de mauvais pronostic et la prise en charge thérapeutique est souvent difficile, similaire à celle des glaucomes congénitaux.

Le virus de la rubéole a été récemment impliqué dans la physiopathogénie de la cyclite hétérochromique de Fuchs, suite à la découverte d'une production intraoculaire d'anticorps anti-rubéole (IgG) dans l'humeur aqueuse de patients présentant ce syndrome [27, 28].

UVÉITE À HLA-B27

Classiquement, l'uvéite associée à l'haplotype HLA-B27 est rarement associée à une élévation de la PIO et *a fortiori* à un glaucome. En effet, dans ce type d'uvéite, il est plus classique d'observer une hypotonie oculaire relative lors des poussées. Néanmoins, une des causes possibles d'augmentation de la PIO voire de glaucome chez ces patients est la survenue d'une séclusion pupillaire. Dans l'étude de Power *et al.* [72], cette complication était présente chez seulement 2 % des patients présentant une uvéite à HLA-B27 positive sans atteinte systémique, et chez 6 % des patients avec atteinte systémique associée.

UVÉITES INTERMÉDIAIRES

Les uvéites intermédiaires sont des inflammations de la pars plana et du vitré antérieur. Elles peuvent être idiopathiques (pars planites) ou associées à une pathologie oculaire ou systémique, telle que la sarcoïdose, la tuberculose, la maladie de Lyme ou la sclérose en plaques.

Parfois, l'inflammation de la pars plana et du vitré antérieur peut être associée à une inflammation du segment antérieur responsable de complications, telles que la cataracte et le glaucome, ce dernier étant assez rare chez l'adulte (7 % à 9 % des cas), plus fréquent chez l'enfant (15 % des cas) [17, 73-75].

Les mécanismes en cause dans l'élévation de la PIO dans les uvéites intermédiaires sont les même que pour les uvéites antérieures : synéchies antérieures périphériques, synéchies postérieures avec séclusion pupillaire, rubéose, glaucome à angle ouvert cortisonique [15, 22].

L'élévation de la PIO pourra être contrôlée par un traitement médical ou chirurgical par chirurgie filtrante conventionnelle. La cyclodestruction au laser diode peut également être proposée [75].

PANUVÉITES

SARCOÏDOSE

L'incidence du glaucome chez les patients présentant une sarcoïdose oculaire est de 9,3 % à 25,5 % selon les études [76-78], le glaucome étant une des principales causes de mauvais pronostic visuel avec l'œdème maculaire cystoïde chronique [78]. Pour Obenhauf *et al.*, les sujets noirs auraient un risque plus élevé de développer un glaucome évoluant vers la cécité [76].

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue l'une élévation de la PIO ou d'un glaucome au cours de l'uvéite sarcoïdosique sont multiples [15, 77, 79-81]. En effet, comme dans beaucoup de glaucomes uvéitiques, il peut s'agir d'une fermeture de l'angle iridocornéen par des synéchies antérieures périphériques ou secondaire à une séclusion pupillaire. Il peut s'agir également d'un glaucome à angle ouvert par obstruction trabéculaire inflammatoire ou, plus exactement, par occlusion du canal de Schlemm par du tissu granulomateux ou fibrotique secondaire à une infiltration cellulaire inflammatoire au niveau du mur interne du canal (fig. 61-6) [81]. Le glaucome peut également être néovasculaire ou cortico-induit. Il semblerait en outre que la survenue d'une élévation de la PIO au cours de la sarcoïdose soit liée à un niveau élevé d'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'humeur aqueuse [80].

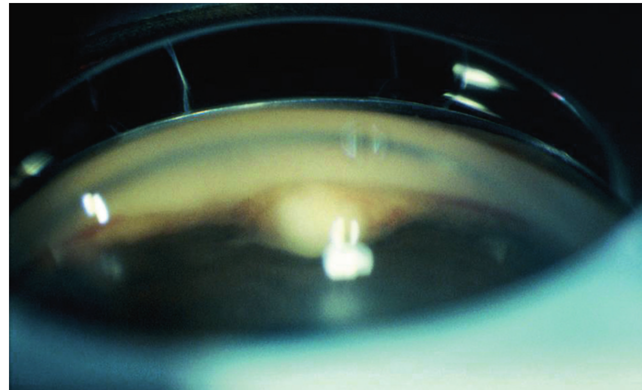


Fig. 61-6 ***Granulome sarcoïdosique visible en gonioscopie.***

De mauvais pronostic, le glaucome de l'uvéite sarcoïdosique peut être traité médicalement ou faire appel à la chirurgie filtrante. Des cas d'uvéite granulomateuse ont été décrits avec la brimonidine en collyre (α_2-agoniste sélectif) ; ce traitement est donc plutôt à éviter dans les uvéites sarcoïdosiques [82-86]. Une iridotomie au laser ou chirurgicale pourra être proposée en cas de séclusion pupillaire [77, 87].

SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Le glaucome est une complication fréquente du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, survenant chez un tiers des patients environ (6 % à 45 % des cas selon les études) [88-91]. Il peut s'agir d'un glaucome à angle ouvert ou d'une fermeture de l'angle résultant de la congestion inflammatoire et de la rotation antérieure du corps ciliaire [5, 92-94] ; la gonioscopie est primordiale pour établir le mécanisme en cause. Dans l'étude de Forster *et al.*, il s'agissait d'un glaucome à angle ouvert dans 56,3 % des cas, 43,7 % des patients présentant une fermeture de l'angle avec bloc pupillaire [79]. Sur le plan thérapeutique, le traitement médical suffit à contrôler la PIO dans 31,3 % des cas seulement dans cette même série, les autres patients ayant bénéficié d'une iridotomie au laser, d'une chirurgie filtrante voire d'un tube de drainage, traitements souvent proposés dans cette pathologie de prise en charge difficile [89].

MALADIE DE BEHÇET

Le glaucome est peu fréquent dans cette pathologie : il survient dans 10 % des cas environ [95, 96]. Il est soit de type à angle fermé, avec synéchies antérieures périphériques secondaires aux uvéites antérieures récidivantes ou par bloc pupillaire sur séclusion pupillaire [97], soit de type à angle ouvert cortisonique ou inflammatoire, soit, moins fréquemment, de type néovasculaire [98].

SYPHILIS

Le glaucome peut être associé aux deux formes, congénitale ou acquise, de l'atteinte oculaire syphilitique [5, 15]. Dans l'étude rétrospective de Merayo-Lloves *et al.*, la syphilis était une des

principales causes de glaucome sur uvéite (14 % des cas) après l'iridocyclite de Fuchs, l'uvéite herpétique et l'arthrite chronique juvénile [99]. En revanche, dans l'étude de Panek *et al.*, dans laquelle trois patients présentaient une uvéite syphilitique, aucun ne développa de glaucome ou d'hypertonie oculaire [1].

Dans la forme acquise de syphilis oculaire, les mécanismes physiopathogéniques de survenue d'un glaucome peuvent être variés (angle ouvert ou fermé), identiques à ceux des autres formes d'uvéite antérieure.

Dans la forme congénitale, le glaucome peut être soit concomitant à la classique kératite interstitielle (souvent associée à une uvéite antérieure), soit survenir plusieurs années après la résolution de l'inflammation initiale. Les deux formes de glaucome, à angle ouvert ou fermé, ont été décrites en association avec la kératite interstitielle. Dans la forme à angle ouvert, des séquelles de l'inflammation initiale pourront être retrouvées en gonioscopie (synéchies antérieures périphériques isolées, pigmentation du trabéculum). D'autres signes témoignant de la syphilis congénitale pourront être recherchés en biomicroscopie, comme des séquelles cornéennes de kératite interstitielle, avec les classiques vaisseaux « fantômes », ou une atrophie rétinochoroïdienne. Sur le plan histologique, ce type de glaucome est associé à la présence d'une membrane endothéliale translucide qui recouvre toutes les structures du segment antérieur, y compris l'angle iridocornéen [100]. En général, le traitement est difficile et le recours à la chirurgie filtrante (trabéculectomie) avec utilisation d'antimétabolites est souvent nécessaire. Dans la syphilis congénitale, le glaucome peut également être à angle fermé, se traduisant sous une forme aiguë ou chronique (glaucome chronique par fermeture de l'angle). Classiquement, les yeux atteints ont une chambre antérieure étroite secondairement à la kératite interstitielle. L'atteinte cornéenne prédisposerait à la fermeture de l'angle secondaire à la petite taille du segment antérieur et à l'ovalisation verticale de la cornée. Un glaucome par fermeture de l'angle peut néanmoins survenir même en l'absence de kératite interstitielle antérieure [101]. Outre l'étroitesse de l'angle, l'examen gonioscopique pourra également mettre en évidence des synéchies antérieures périphériques, des résidus de pigment dans l'angle ou des kystes intraépithéliaux de l'iris ou du corps ciliaire, pouvant participer à la survenue d'une crise aiguë de fermeture de l'angle [102]. Une subluxation ou luxation cristallinienne, un iridoschisis peuvent également être observés et participer au mécanisme de fermeture [15, 103]. Dans ce type de glaucome, l'iridotomie au laser associée ou non à un traitement médical est souvent suffisante en l'absence de synéchies antérieures périphériques étendues. En revanche, devant la présence de synéchies antérieures périphériques sur plus de 180°, on aura recours à une chirurgie filtrante associée à l'application d'antimétabolites, la procédure de choix étant alors la trabéculectomie.

TUBERCULOSE

Il existe peu de données dans la littérature sur le glaucome dans l'uvéite tuberculeuse. Dans la série de Saouli, sur trois cas seulement où le diagnostic de tuberculose était évoqué (sur trois cent soixante-quatorze cas d'uvéite), seul un cas présentait une hypertonie oculaire [5]. Les présentations de l'uvéite peuvent être variables (granulome choroïdien, choroïdite multifocale, uvéite antérieure aiguë, panuvéite, uvéite intermédiaire, choroïdite serpigineuse), mais l'hypertonie oculaire est probablement associée à l'atteinte du segment antérieur, le plus souvent granulomateuse. Ainsi, comme pour toutes les uvéites granulomateuses, l'administration de brimonidine en collyre est à éviter.

TOXOPLASMOSE

La choriorétinite toxoplasmique aiguë s'accompagne assez fréquemment d'hypertonie oculaire (de 12 % à 37 % des cas) [104, 105]. L'hypertonie est en général transitoire lors de l'épisode inflammatoire. Le glaucome persistant après la résolution de l'uvéite et nécessitant un traitement médical ou chirurgical est rare.

AUTRES

Les autres causes non détaillées dans le texte sont décrites dans le tableau 61-II [106-113].

Traitement

GÉNÉRALITÉS

Le traitement étiologique doit être donné de façon concomitante au traitement de l'hypertonie ou du glaucome. Il faut garder à l'esprit que le contrôle de l'inflammation peut amener à lui seul à une normalisation de la pression intraoculaire. La gonioscopie permet de guider le traitement et d'éviter des errances thérapeutiques.

Cependant, la prise en charge du glaucome en cas d'uvéite concentre la quasi-totalité des difficultés thérapeutiques médicales, laser et chirurgicale du glaucome.

Le traitement médical du glaucome ou de l'hypertonie oculaire en cas d'uvéite est difficile en raison des interactions entre l'uvéite, l'atteinte d'autres parties de l'œil (cornée, macula), l'atteinte éventuelle d'autres organes (poumons, rein) et les molécules utilisables.

Les stéroïdes utilisés pour traiter l'uvéite peuvent entraîner une hypertonie oculaire ou un glaucome cortisonique. On utilisera la dose minimale de corticoïdes et il sera préférable d'éviter les corticoïdes injectables retard.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent interagir avec certaines molécules hypotonisantes (brimonidine, prostaglandines). D'autres facteurs peuvent également venir interférer dans la prescription, notamment en cas d'insuffisance endothéliale (cf. *infra*, inhibiteur de l'anhydrase carbonique et valve de dérivation) ou en cas d'œdème maculaire (cf. *infra*, prostaglandines).

La trabéculoplastie potentiellement inflammatoire est classiquement contre-indiquée.

En cas de fermeture de l'angle, la gonioscopie avec indentation est indispensable pour évaluer une contre-indication à la réalisation d'une iridotomie au laser en cas de synéchies antérieures périphériques étendues.

La chirurgie expose à un plus important risque d'échec par fibrose de la bulle de filtration : l'utilisation d'antimétabolites est à envisager de façon systématique.

TRAITEMENT MÉDICAL

Les différentes molécules utilisées dans le traitement du glaucome et de l'hypertonie oculaire sont résumées dans le tableau 61-III.

BÊTABLOQUANTS

Les bêtabloquants peuvent être utilisés en l'absence de leurs contre-indications habituelles. Quelques cas d'uvéite antérieure non granulomateuse ont été rapportés avec un bêtabloquant peu utilisé, le metipranolol [114].

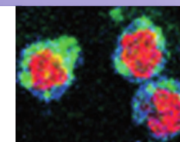


Tableau 61-III – Traitement du glaucome et de l'hypertonie oculaire.

		Bêtabloquants	α_2-agoniste	Prostaglandines, prostamides	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques	Pilocarpine
Efficacité sur la PIO		+++	++ à +++	++++	+ à ++	+++
		20 %-25 %	20 %-25 %	25 %-30 %	15 %-20 %	20 %-25 %
Rythme d'instillation		1 à 2 fois par jour	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	2-3 fois par jour	3-4 fois par jour
Tolérance locale		+++	++	++ à +++	+ à +++	++ à +++
	Allergie	±	++	±	±	±
	Disponibilité sans conservateurs	Oui	Non	Non (sauf pour une forme)	Non (sauf en association)	Oui
	Hyperhémie conjonctivale	±	+ à ++	+ à ++	–	–
	Hypertrichose	–	–	+ à +++	±	±
	Coloration de l'iris	±	–	++ à +++	–	–
Contre-indications	Uvéite active	–	–	Contre-indication relative	–	Contre-indiqué
	Uvéite granulomateuse	–	À éviter	Contre-indication relative	–	Contre-indiqué
	Œdème maculaire cystoïde	–	–	Contre-indiqué	–	–
	Œdème de cornée	–	–	–	Contre-indiqué	–
	Récidive d'herpès	–	–	À éviter	–	–
Tolérance générale	Bradycardie/hypotension	+	–	–	–	–
	Tachycardie/hypertension	–	–	–	–	–
	Bronchoconstriction	+++	–	–	–	+
	Hyperlipidémie	+++	–	–	–	–
	Apnée chez l'enfant	–	++	–	–	–
	Fatigue, somnolence	++	+++	–	–	–
	Bouche sèche	±	+ à +++	–	–	–

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) en collyre peuvent être utilisés. En cas d'altération de la fonction endothéliale, ils peuvent entraîner un œdème cornéen [115]. Les IAC *per os* réduisent la PIO et peuvent être utilisés à court terme. Ils agissent également sur l'œdème maculaire. Leur utilisation prolongée peut entraîner des effets secondaires multiples et nécessite un contrôle du bilan sanguin.

MYOTIQUES

Les myotiques entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire, un spasme ciliaire, peuvent induire une inflammation et majorer les synéchies iridocristalliniennes. Ils sont donc contre-indiqués.

AGONISTES ADRÉNERGIQUES SÉLECTIFS

Ces molécules sont largement utilisées dans le traitement du glaucome et de l'hypertonie. Quelques cas d'uvéite antérieure ont été rapportés sous brimonidine, un α_2-agoniste sélectif. Ces uvéites étaient de type granulomateuses. Dans les quatre cas rapportés [116], les patients n'avaient pas d'antécédents inflammatoires et l'uvéite est apparue entre le onzième et le quinzième mois de traitement et s'est amendée à l'arrêt de la brimonidine. Un test de réintroduction a été réalisé sur un œil, entraînant la réapparition de l'uvéite dans les trois semaines. Deux autres cas ont été décrits [117, 118] et, compte tenu de la rareté de cet effet secondaire, on peut considérer qu'il s'agit d'une contre-indication relative.

Il est probable que les α_2-agonistes entraînent une libération de prostaglandines qui pourrait être inhibée par la prise concomitante d'anti-inflammatoires [119]. Il ne semble pas y avoir de perte de l'effet thérapeutique lors de l'instillation d'analogue de prostaglandines chez les patients sous anti-inflammatoires non stéroïdiens *per os*.

ANALOGUES DES PROSTAGLANDINES

Les analogues de la prostaglandine $PGF_{2\alpha}$ (et apparentés) utilisés dans le traitement du glaucome (latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone) abaissent la pression intraoculaire en ouvrant la voie uvéosclérale d'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils modifient le métabolisme du collagène des espaces intercellulaires de l'espace supraciliaire par augmentation de la production de métalloprotéinases.

Des effets secondaires sont décrits : rougeur conjonctivale, allongement des cils, coloration de l'iris en brun, uvéite, œdème maculaire cystoïde, récurrence de kératite herpétique.

Ces molécules sont classiquement déconseillées lors d'antécédents d'uvéite, d'herpès oculaire, d'œdème maculaire. Cependant, l'étude de la littérature rend ces contre-indications relatives.

Uvéites

Quelques cas cliniques isolés d'uvéite [120-130] après traitement par les trois types de prostaglandines et analogues (latanoprost, bimatoprost, travatoprost) ont été décrits. Il s'agit d'uvéites uni- ou bilatérales, fibrineuses non granulomateuses, peu intenses, survenant entre un jour et six mois après le début du traitement. Elles

régressent spontanément à l'arrêt des prostaglandines ou sous traitement par corticoïdes locaux.

Chez les sujets phakes, plusieurs études n'ont pas retrouvé de rupture de la barrière hémato-aqueuse lors de l'utilisation de latanoprost [130-135] ou de bimatoprost, travatoprost ou unoprostone, mais l'administration excessive de latanoprost (quatre fois par jour) peut induire une réaction inflammatoire en chambre antérieure résolutive à l'arrêt du traitement. L'uvéite induite par un traitement par analogues des prostaglandines est un effet indésirable rare. Ainsi, Warwar *et al*. trouvent une fréquence de 4,9 % d'uvéite sur une étude rétrospective de cent soixante-trois yeux traités par latanoprost [134]. Sur une étude de suivi à cinq ans de cinq mille huit cent cinquante-quatre patients glaucomateux traités médicalement, dont trois mille neuf cent trente-six (67 %) étaient traités par latanoprost, l'incidence de l'uvéite à cinq ans est de 2,49 % chez les patients traités par latanoprost : elle est comparable à l'incidence de l'uvéite lors du traitement par les autres médications (2,24 %) [135].

Récurrence d'herpès

Quelques cas cliniques de récurrence de kératite herpétique sous traitement par latanoprost ont été rapportés [136, 137]. Dans un modèle animal de lapin, le latanoprost augmenterait la sévérité et le taux de récurrence de kératite herpétique [138], alors que l'unoprostone n'aurait pas de tels effets [139, 140]. Cependant, une autre étude expérimentale sur le lapin utilisant le latanoprost dans sa préparation commerciale (*Xalatan*) ne montre pas d'effet du latanoprost sur la survenue de récurrences herpétiques [141]. Par ailleurs, le latanoprost peut avoir une toxicité cornéenne sous forme de pseudodendrites pouvant être confondues avec une manifestation herpétique [140-142]. L'étude de suivi à cinq ans de patients glaucomateux sous latanoprost n'a pas décrit une augmentation de récurrences herpétiques mais la présence d'érosions cornéennes dans 2,72 % des cas [135].

Œdème maculaire cystoïde

L'apparition d'œdème maculaire cystoïde lors du traitement par analogues de prostaglandines a été décrite chez les patients pseudophakes et aphakes ; il entraîne une baisse d'acuité visuelle.

Les facteurs de risque de développer un œdème maculaire cystoïde sous latanoprost sont l'absence de plan capsulaire ou la rupture capsulaire postérieure. Plusieurs cas cliniques d'œdème maculaire cystoïde apparus sous traitement par latanoprost [143-149] ont été décrits dans la littérature. Dans ces cas, la très grande majorité des patients étaient aphakes ou pseudophakes avec une rupture capsulaire postérieure et, dans de nombreux cas, ils présentaient d'autres facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde (antécédent d'œdème maculaire cystoïde avant l'initiation du traitement par latanoprost, antécédent d'uvéite postérieure, traction maculaire, membrane épirétinienne, occlusion de branche veineuse, chirurgie de la cataracte compliquée, implant de chambre antérieure) [140]. L'œdème maculaire cystoïde est un effet indésirable rare même chez les yeux à risque, pseudophakes ou aphakes, traités par latanoprost. Ainsi, Warwar *et al*. trouve une fréquence de 1,2 % sur une étude rétrospective de cent soixante-trois yeux pseudophakes traités par latanoprost [134]. Lima *et al*., dans une étude rétrospective de cent quatre-vingt-cinq patients pseudophakes ou aphakes traités par latanoprost, trouvent une fréquence de 2,16 % d'œdèmes maculaires cystoïdes [148]. Sur une étude de suivi à cinq ans de cinq mille huit cent cinquante-quatre patients glaucomateux traités médicalement, dont trois mille neuf cent trente-six (67 %) étaient traités par latanoprost, l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde à cinq ans est de 2,41 % chez les patients traités par latanoprost : elle est comparable à l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde lors du traitement par les autres médications (1,88 %) [135].

Le délai d'apparition de l'œdème sous traitement par analogues des prostaglandines est variable, entre une semaine et onze mois de traitement [140]. L'œdème maculaire cystoïde est en général résolutif à l'arrêt du traitement avec une récupération de l'acuité visuelle.

Étant donné la faible fréquence de l'œdème maculaire cystoïde chez les yeux à risque, l'utilisation des analogues des prostaglandines n'est pas contre-indiquée [136].

Chez les sujets phakes, plusieurs études n'ont pas retrouvé de rupture de la barrière hémato-aqueuse lors de l'utilisation de latanoprost, bimatoprost, travatoprost ou unoprostone. Furuichi *et al*. n'ont pas mis en évidence de modification de l'épaisseur rétinienne chez les sujets phakes lors de l'utilisation au long cours de latanoprost [149].

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, Miyake *et al*. ont montré que le latanoprost en postopératoire précoce de la chirurgie de cataracte augmentait l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde angiographique et que l'administration simultanée d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac) prévenait cet effet secondaire du latanoprost sans diminution de son efficacité pressionnelle [150]. Miyake *et al*. ont montré également un effet probable du conservateur (le chlorure de benzalkonium) sur la barrière hémato-aqueuse et l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde en postopératoire précoce de la chirurgie de la cataracte lors de l'utilisation de timolol, conservé ou non [151]. Ces études suggèrent le rôle éventuel du conservateur dans la survenue de l'œdème maculaire cystoïde induit par les collyres antiglaucomateux [151].

Arcieri *et al*. ont montré une rupture de la barrière hémato-aqueuse chez les sujets pseudophakes ou aphakes avec l'usage de bimatoprost, latanoprost, travatoprost et dans une moindre mesure d'unoprostone, collyres contenant également du chlorure de benzalkonium [152].

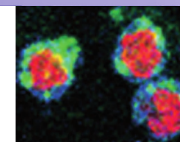
Les mécanismes par lesquels les analogues des prostaglandines induisent une rupture de la barrière hémato-aqueuse et un œdème maculaire cystoïde restent encore incertains. $PGF_{2\alpha}$ stimulerait la libération de PGE_2, qui à son tour stimulerait la libération d'acide arachidonique par l'activation de la phospholipase II. L'acide arachidonique favoriserait l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires et, au final, les modifications de la barrière hémato-aqueuse et hématorétinienne [153-155].

Les études de liaison au récepteur FP des prostaglandines ont montré une très forte affinité du latanoprost, bimatoprost et travatoprost, alors que l'affinité de l'unoprostone au récepteur FP est cent fois plus faible [142]. L'implication du récepteur FP dans la physiopathologie de l'œdème maculaire cystoïde sous analogue des prostaglandines n'est pas démontrée mais cette affinité différente pour le récepteur FP pourrait rendre compte de l'incidence différente de l'œdème maculaire cystoïde entre les analogues de prostaglandine.

La place des analogues des prostaglandines dans le traitement des glaucomes uvéitiques est ainsi controversée [155].

L'hypertonie oculaire ou le glaucome sont une complication relativement fréquente de l'uvéite. Environ 30 % des yeux uvéitiques ont une pression intraoculaire élevée nécessitant un traitement, en particulier les yeux atteints d'uvéite chronique [7].

En 2004, Sung *et al*. considéraient que les analogues des prostaglandines avaient une propension à augmenter l'activité des uvéites dans seulement un petit pourcentage de patients et qu'ils devaient être utilisés avec précaution chez les yeux uvéitiques avec antécédent d'œdème maculaire cystoïde ou de kérato-uvéite herpétique [153].



Chang *et al.*, dans une étude rétrospective de cent soixante-trois yeux uvéitiques présentant une hypertonie oculaire ou un glaucome suivis pendant six mois, montrent que l'utilisation d'analogues de prostaglandines (latanoprost, bimatoprost, travatoprost) ne majore ni la fréquence de récidive d'uvéites antérieures ni celle de survenue d'œdème maculaire cystoïde par rapport aux autres traitements antiglaucomateux (bêtabloquant, α-agoniste, inhibiteur de l'anhydrase carbonique topique ou systémique) [156]. Par ailleurs, les analogues de prostaglandines se sont montrés efficaces dans la réduction de la PIO, seuls ou en association et bien tolérés localement.

La contre-indication classique des prostaglandines dans le traitement du glaucome ou de l'hypertonie oculaire avec uvéite est ainsi relative et ces molécules deviennent de plus en plus des traitements possibles du glaucome uvéitique, compte tenu de la difficulté à traiter ces patients.

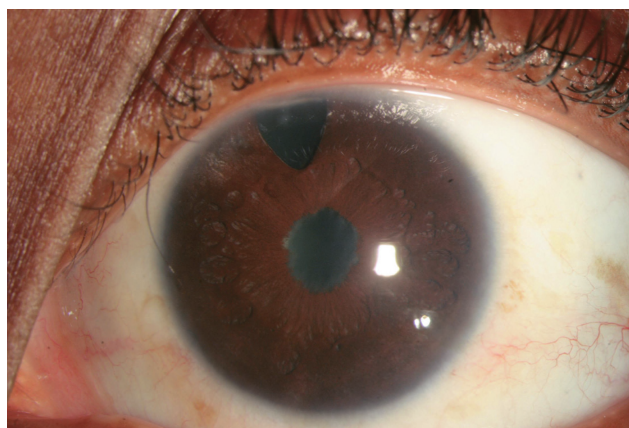


Fig. 61-7 ***Séclusion pupillaire, iridectomie périphérique chirurgicale.***

LASERS

IRIDOTOMIE

Une iridotomie au laser est réalisée en cas de blocage pupillaire sans synéchies antérieures périphériques étendues en gonioscopie dynamique avec indentation. Elle nécessite cependant un traitement anti-inflammatoire agressif pré- et post-laser car l'iridotomie peut se refermer en raison de l'inflammation et des synéchies iridocristalliniennes peuvent se créer ou se majorer. La combinaison du laser argon et du laser YAG peut être utile si l'iris est épais et pour diminuer le risque de saignement.

Certains préfèrent, pour ces raisons, la réalisation d'une iridectomie chirurgicale (fig. 61-7).

TRABÉCULOPLASTIE

La trabéculoplastie au laser argon est contre-indiquée en cas d'uvéite. Elle peut aggraver l'inflammation et majorer l'hypertonie.

La trabéculoplastie au laser *Selecta* est moins inflammatoire et a été proposée avec succès pour réduire un traitement médical en alternative à une chirurgie plus risquée, sans majorer de façon significative le profil inflammatoire de l'uvéite (Hinkle Foster, poster AAO, 2008). La PIO a été diminuée de 24 ± 7,6 mm Hg à 18,2 mm Hg sur une série de quinze yeux. Trois yeux ont nécessité une intervention chirurgicale à un an.

CYCLOAFFAIBLISSEMENT AU LASER DIODE

Ce traitement est généralement réservé aux échecs des traitements chirurgicaux répétitifs et doit être réalisé avec parcimonie. En effet, le corps ciliaire est déjà lésé par l'uvéite et ce traitement peut relancer le processus inflammatoire et entraîner une baisse trop importante de la PIO, pouvant évoluer vers une phtise avec perte de la fonction visuelle. Il nécessite également un renforcement du traitement anti-inflammatoire. Il peut cependant être répété dans les situations difficiles où les alternatives thérapeutiques sont pauvres [157].

CHIRURGIE

La principale cause d'échec de la chirurgie filtrante est liée à la formation d'une fibrose conjonctivale circonscrivant la bulle de filtration (fig. 61-8). En cas de chirurgie à risque d'échec chirurgical, l'utilisation de substances inhibant la prolifération fibroblastique a considérablement amélioré le pronostic des interventions. Ces situations à risque sont bien connues et souvent cumulées dans les glaucomes uvéitiques. Il s'agit :

– du jeune âge [158, 159] ;
– de l'aphakie [159] ;
– du glaucome néovasculaire [160] ;





Fig. 61-8 ***Enkystement de bulles de filtration après trabéculectomie dans un contexte d'uvéite.*** **a.** *Bulle enkystée.* **b.** *Bulle enkystée accrochant la paupière, déformée en « chapeau de gendarme ».*

a | b

– de l'existence d'une inflammation intraoculaire [161-163] ;
– des sujets noirs [163, 164] ;
– des yeux ayant déjà bénéficié d'une chirurgie antiglaucomateuse [165] ;
– des sujets traités au long cours par collyres [166].

Ainsi, en raison du cumul de facteurs de risque d'échec dans les glaucomes uvéitiques, une chirurgie filtrante sans antimétabolite n'a que peu de chance de succès (0 % à 30 %) et il est recommandé d'utiliser le 5-fluoro-uracile ou, le plus souvent, la mitomycine C en per-opératoire.

En théorie, la chirurgie filtrante non perforante semble plus séduisante en cas d'uvéite, car elle évite l'entrée en chambre antérieure et une iridectomie potentiellement inflammatoires. Cependant, bien que moins inflammatoire, la chirurgie non perforante [168] est une chirurgie filtrante qui se heurte aux mêmes problèmes de cicatrisation que la trabéculectomie classique. Les facteurs de risque d'échec et les indications des antimétabolites sont identiques dans les deux types de chirurgie [167]. Il est capital de réaliser une gonioscopie avant une chirurgie filtrante en cas d'uvéite, car une chirurgie filtrante non perforante en cas d'angle étroit expose à un risque d'incarcération de l'iris dans le site de sclérectomie qui peut majorer l'inflammation et qui est difficile à traiter par laser en cas de glaucome uvéitique (fig. 61-9). De plus, le trabéculum étant lésé, le risque d'échec est plus élevé en cas de chirurgie non perforante. Une goniopuncture est souvent nécessaire (43 % à cinq ans) après chirurgie filtrante non perforante [168] et peut, en cas d'uvéite, relancer le processus inflammatoire. La décision entre chirurgie perforante ou non perforante est donc à réaliser au cas par cas et l'aspect de l'angle en gonioscopie est capital pour cette décision.

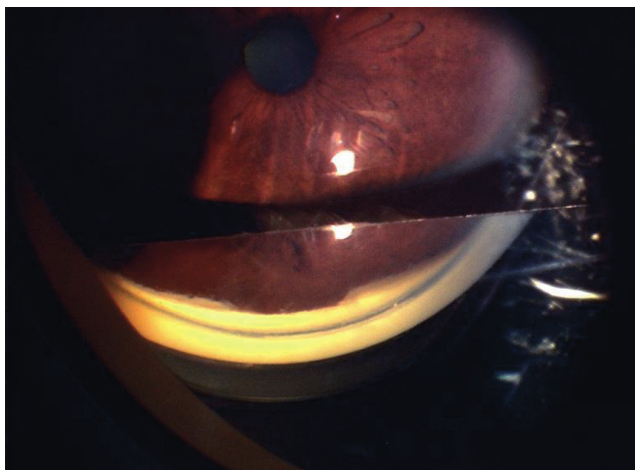


Fig. 61-9 ***Incarcération de l'iris dans un site de sclérectomie.***

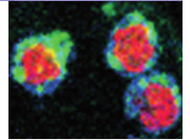
L'inflammation oculaire doit être réduite afin d'éviter un échec de la chirurgie filtrante : on évitera la chirurgie en poussée inflammatoire et les corticoïdes locaux et généraux seront utilisés pour limiter l'inflammation et pour préparer la conjonctive à la chirurgie [165, 166].

Enfin, en cas de fermeture de l'angle ou de cataracte associée, une chirurgie combinée cataracte et glaucome avec antimétabolite peut être proposée [169].

Les mauvais résultats de la chirurgie filtrante et l'aléa de la cyclodestruction font que les tubes de drainage sont une alternative chirurgicale dans ces formes de glaucome réfractaire. Différents tubes ont été développés [170-171]. Leur utilisation est toutefois grevée de complications postopératoires importantes [171-173].

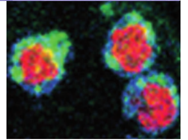
Bibliographie

[1] Panek WC, Holland GN, Lee DA *et al.* Glaucoma in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 223-227.
[2] Ritch R, Shields M, Krupin T. *The Glaucomas*. Mosby, St Louis, 1996.
[3] Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G *et al.* Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol* 1997, *41* : 361-394.
[4] Merayo-Lloves J, Power WJ, Rodriguez A *et al.* Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica* 1999, *213* : 300-304.
[5] Saouli N, Brézin AP. Hypertonie oculaire et uvéites. À propos de 374 cas. *J Fr Ophtalmol* 1999, *22* : 943-949.
[6] Takahashi T, Ohtani S, Miyata K *et al.* A clinical evaluation of uveitis-associated secondary glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2002, *46* : 556-562.
[7] Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H *et al.* Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. *J Glaucoma* 2004, *13* : 96-99.
[8] Neri P, Azuara-Blanco A, Forrester JV. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J Glaucoma* 2004, *13* : 461-465.
[9] Menezo V, Lightman S. The development of complications in patients with chronic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005, *139* : 988-992.
[10] Ladas JG, Yu F *et al.* Relationship between aqueous humor protein level and outflow facility in patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, *42* : 2584-2588.
[11] Schlaegel TF Jr. Complications of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 1977, *17* : 65-74.
[12] Toris CB, Pederson JE. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987, *28* : 477-481.
[13] Franceschetti A. Heterochromic cyclitis: Fuchs' syndrome. *Am J Ophthalmol* 1955, *39* : 50-58.
[14] Huber A . [Glaucoma in Fuch's complicated heterochromia.]. *Ophthalmologica* 1961, *142* : 66-115.
[15] Krupin T, Feitl E, Karalekas D . Glaucoma Associated with Uveitis. *In : The Glaucomas*. Mosby, St Louis, 1996.
[16] Liesegang TJ. Clinical features and prognosis in Fuchs' uveitis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982, *100* : 1622-1626.
[17] Panek WC, Holland GN, Lee DA *et al.* Glaucoma in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 1990, *74* : 223-227.
[18] Norrsell K, Sjodell L. Fuchs' heterochromic uveitis: a longitudinal clinical study. *Acta Ophthalmol* 2008, *86* : 58-64.
[19] La Hey E, de Vries J, Langerhorst CT *et al.* Treatment and prognosis of secondary glaucoma in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 1993, *116* : 327-340.
[20] Jones NP. Glaucoma in Fuchs' heterochromic uveitis: aetiology, management and outcome. *Eye* 1991, *5* : 662-667.
[21] Tabbut BR, Tessler HH, Williams D. Fuchs' heterochromic iridocyclitis in blacks. *Arch Ophthalmol* 1988, *106* : 1688-1690.
[22] Hart CT, Ward DM. Intra-ocular pressure in Fuchs's heterochromic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1967, *51* : 739-743.
[23] Lerman S, Lev y C. Heterochromic iritis and secondary neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964, *57* : 479-481.
[24] Loewenfeld IE, Thompson HS. Fuchs's heterochromic cyclitis: A critical review of the literature. I. Clinical characteristics of the syndrome. *Surv Ophthalmol* 1973, *17* : 394-457.
[25] Perry HD, Yanoff M, Scheie HG. Rubeosis in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Arch Ophthalmol* 1975, *93* : 337-339.
[26] Regenbogen LS, Naveh-Floman N. Glaucoma in Fuchs' heterochromic cyclitis associated with congenital Horner's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1987, *71* : 844-849.
[27] De Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A *et al.* Rubella virus is associated with fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006, *141* : 212-214.
[28] Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004, *138* : 46-54.
[29] Bloch-Michel E, Dussaix E, Sibillat M *et al.* [Posner-Schlossmann syndrome. A cytomegalovirus infection?]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1988, *88* : 75-76.

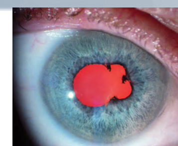


[30] Bloch-Michel E, Dussaix E, Cerqueti P *et al.* Possible role of cytomegalovirus infection in the etiology of the Posner-Schlossmann syndrome. *Int Ophthalmol* 1987, *11* : 95-96.
[31] Posner A, Schlossman A. Syndrome of unilateral recurrent attacks of glaucoma with cyclitic symptoms. *Arch Ophthal* 1948, *39* : 517-535.
[32] Jap A, Sivakumar M, Chee SP. Is Posner Schlossman syndrome benign? *Ophthalmology* 2001, *108* : 913-918.
[33] Grant WM. Clinical measurements of aqueous outflow. *AMA Arch Ophthalmol* 1951, *46* : 113-131.
[34] Nagataki S, Mishima S. Aqueous humor dynamics in glaucomato-cyclitic crisis. *Invest Ophthalmol* 1976, *15* : 365-370.
[35] Spivey BE, Armaly MF. Tonographic findings in glaucomatocyclitic crises. *Am J Ophthalmol* 1963, *55* : 47-51.
[36] Demailly P, Zaegel R, Blamoutier J *et al*. Syndrome de Posner-Schlossman et allergie. *J Fr Ophtalmol* 1985, *8* : 773-777.
[37] Kass MA, Becker B, Kolker AE. Glaucomatocyclitic crisis and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1973, *75* : 668-673.
[38] Raitta C, Vannas A. Glaucomatocyclitic crisis. *Arch Ophthalmol* 1977, *95* : 608-612.
[39] Dinakaran S, Kayarkar V. Trabeculectomy in the management of Posner-Schlossman syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002, *33* : 321-322.
[40] Darchuk V, Sampaolesi J, Mato L *et al.* Optic nerve head behavior in Posner-Schlossman syndrome. *Int Ophthalmol* 2001, *23* : 373-379.
[41] Foster CS. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003, *14* : 395-398.
[42] Woreta F, Thorne JE, Jabs DA *et al.* Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2007, *143* : 647-655.
[43] Chylack LT Jr, Bienfang DC, Bellows AR *et al.* Ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1975, *79* : 1026-1033.
[44] Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988, *2* : 641-645.
[45] Key SN 3rd, Kimura SJ. Iridocyclitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 1975, *80* : 425-429.
[46] Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987, *94* : 1242-1248.
[47] Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TT *et al.* Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology* 2006, *113* : 853-859.
[48] Giannini EH, Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future. *Pediatr Clin North Am* 1995, *42* : 1099-1125.
[49] Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990, *109* : 168-173.
[50] Milazzo S, Turut P, Malthieu D *et al.* Scleral ectasia as a complication of deep sclerectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000, *26* : 785-787.
[51] Ho CL, Wong EY, Walton DS. Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 838-844.
[52] Freedman SF, Rodriguez-Rosa RE, Rojas MC *et al.* Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 617-621.
[53] Heinz C, Koch JM, Heiligenhaus A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up. *Br J Ophthalmol* 2006, *90* : 737-740.
[54] Hill RA, Heuer DK, Baerveldt G *et al.* Molteno implantation for glaucoma in young patients. *Ophthalmology* 1991, *98* : 1042-1046.
[55] Falcon MG, Williams HP. Herpes simplex kerato-uveitis and glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978, *98* : 101-104.
[56] Miserocchi E, Waheed NK, Dios E *et al.* Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zost er virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology* 2002, *109* : 1532-1537.
[57] Johns KJ, O'Day DM, Webb RA *et al.* Anterior segment ischemia in chronic herpes simplex keratouveitis. *Curr Eye Res* 1991, *10* Suppl : 117-124.
[58] Kothari MT, Mehta BK, Asher NS *et al.* Recurrence of bilateral herpes simplex virus keratitis following bimatoprost use. *Indian J Ophthalmol* 2006, *54* : 47-48.
[59] Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 401-403.
[60] Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 1008-1009.
[61] Kaufman HE, Varnell ED, Toshida H *et al.* Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 643-646.
[62] Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 531-536.
[63] Severson EA, Baratz KH, Hodge DO *et al.* Herpes zoster ophthalmicus in olmsted county, Minnesota: have systemic antivirals made a difference? *Arch Ophthalmol* 2003, *121* : 386-390.
[64] Karbassi M, Raizman MB, Schuman JS. Herpes zoster ophthalmicus. *Surv Ophthalmol* 1992, *36* : 395-410.
[65] Thean JH, Hall AJ, Stawell RJ. Uveitis in Herpes zoster ophthalmicus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001, *29* : 406-410.
[66] Cobo LM. Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. Prevention and treatment. *Cornea* 1988, *7* : 50-56.
[67] Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983, *101* : 42-45.
[68] Wolff SM. The ocular manifestations of congenital rubella. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972, *70* : 577-614.
[69] Givens KT, Lee DA, Jones T *et al.* Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993, *77* : 358-363.
[70] Boniuk M. Glaucoma in the congenital rubella syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1972, *12* : 121-136.
[71] Boger WP 3rd. Late ocular complications in congenital rubella syndrome. *Ophthalmology* 1980, *87* : 1244-1252.
[72] Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M *et al.* Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1646-1651.
[73] Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE *et al.* Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987, *103* : 131-136.
[74] Smith RE, Godfrey WA, Kimura SJ. Complications of chronic cyclitis. *Am J Ophthalmol* 1976, *82* : 277-282.
[75] Giles CL. Pediatric intermediate uveitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989, *26* : 136-139.
[76] Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF *et al.* Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978, *86* : 648-655.
[77] Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1986, *102* : 297-301.
[78] Lobo A, Barton K, Minassian D *et al.* Visual loss in sarcoid-related uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003, *31* : 310-316.
[79] Iwata K, Nanba K, Sobue K *et al.* Ocular sarcoidosis: evaluation of intraocular findings. *Ann NY Acad Sci* 1976, *278* : 445-454.
[80] Weinreb RN, Sandman R, Ryder MI *et al.* Angiotensin-converting enzyme activity in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1985, *103* : 34-36.
[81] Hamanaka T, Takei A, Takemura T *et al.* Pathological study of cases with secondary open-angle glaucoma due to sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 2002, *134* : 17-26.
[82] Velasque L, Ducousso F, Pernod L *et al*. Uvéite antérieure et brimonidine : à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 2004, *27* : 1150-1152.
[83] Nguyen EV, Azar D, Papalkar D *et al.* Brimonidine-induced anterior uveitis and conjunctivitis: clinical and histologic features. *J Glaucoma* 2008, *17* : 40-42.
[84] Goyal R, Ram AR. Brimonidine tartarate 0.2 % (Alphagan) associated granulomatous anterior uveitis. *Eye* 2000, *14* : 908-910.
[85] Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 287-291.

[86] Becker HI, Walton RC, Diamant JI *et al.* Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2 % brimonidine tartrate. *Arch Ophthalmol* 2004, *122* : 1063-1066.
[87] James DG, Anderson R, Langley D *et al.* Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964, *48* : 461-470.
[88] Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995, *39* : 265-292.
[89] Forster DJ, Rao NA, Hill RA *et al.* Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology* 1993, *100* : 613-618.
[90] Read RW, Rechodouni A, Butani N *et al.* Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 599-606.
[91] Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 1991, *109* : 682-687.
[92] Yamamura K, Mori K, Hieda O *et al.* Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 2008, *52* : 231-232.
[93] Eibschitz-Tsimhoni M, Gelfand YA, Mezer E *et al.* Bilateral angle closure glaucoma: an unusual presentation of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 705-706.
[94] Rathinam SR, Namperumalsamy P, Nozik RA *et al.* Angle closure glaucoma as a presenting sign of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 608-609.
[95] Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *J Glaucoma* 2004, *13* : 441-444.
[96] Wakefield D, McCluskey P. Behçet's syndrome: ocular features in an Australian population. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990, *18* : 129-135.
[97] Elgin U, Berker N, Batman A *et al.* Nd:YAG laser iridotomy in the management of secondary glaucoma associated with Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2007, *17* : 191-195.
[98] Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997, *14* : 67-79.
[99] Merayo-Lloves J, Power WJ, Rodriguez A *et al.* Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica* 1999, *213* : 300-304.
[100] Knox DL. Glaucoma following syphilitic intersitial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1961, *66* : 18-25.
[101] Matsuo T, Taira Y, Nagayama M *et al.* Angle-closure glaucoma as a presumed presenting sign in patients with syphilis. *Jpn J Ophthalmol* 2000, *44* : 305-308.
[102] Lichter PR, Shaffer RN. Interstitial keratitis and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1969, *68* : 241-248.
[103] Pearson PA, Amrien JM, Baldwin LB *et al.* Iridoschisis associated with syphilitic interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1989, *107* : 88-90.
[104] Crawford JB. Toxoplasma retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1966, *76* : 829-832.
[105] Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB *et al.* Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma* 2005, *14* : 3-10.
[106] Hara J, Ishibashi T, Fujimoto F *et al.* Adenovirus type 10 keratoconjunctivitis with increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1980, *90* : 481-484.
[107] Riffenburgh RS. Iritis and glaucoma associated with mumps. *AMA Arch Ophthalmol* 1954, *51* : 702.
[108] Polland W, Thorburn W. Transient glaucoma as a manifestation of mumps. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976, *54* : 779-782.
[109] Merritt JC, Callender CO. Adult cytomegalic inclusion retinitis. *Ann Ophthalmol* 1978, *10* : 1059-1063.
[110] Walton RC, Ball SF, Joffrion VC. Glaucoma in Hansen's disease. *Br J Ophthalmol* 1991, *75* : 270-272.
[111] Shields JA, Waring GO 3rd, Monte LG. Ocular findings in leprosy. *Am J Ophthalmol* 1974, *77* : 880-890.
[112] Berghout E. Onchocerciasis and glaucoma in the forest area of Ghana. *Trop Geogr Med* 1973, *25* : 233-237.
[113] Ben-Sira I, Yassur Y. Ocular onchocerciasis in Malawi. A comparative study of 500 patients and 500 controls. *Br J Ophthalmol* 1972, *56* : 617-620.
[114] Patel NP, Patel KH, Moster MR *et al.* Metipranolol associated non granulomatous anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997, *123* : 843-844.
[115] Konowal A, Morison JC, Brown SV *et al*. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 403-406.
[116] Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000, *130* : 287-291.
[117] Velasque L, Ducoussou F, Pernod L *et al.* Uvéite antérieure et brimonidine. À propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 2004, *27* : 1150-1152.
[118] Nguyen EB, Azar D, Papalkar D *et al.* Brimonidine induced anterior uveitis and conjunctivitis. *J Glaucoma* 2008, *17* : 40-42.
[119] Sponsel WE, Paris G, Trigo Y *et al*. Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral non steroid anti nflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 11-18.
[120] Camras CB. CME and anterior uveitis with latanoprost use. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1978-1981.
[121] Fechtner RD, Khouri AS *et al.* Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 37-41.
[122] Heier JS, Steinert RF *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost use. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 680-682.
[123] Thorne JE, Maguire AM *et al.* CME and anterior uveitis with latanoprost use. *Ophthalmology* 1998, *105* : 1981-1983.
[124] Smith SL, Pruitt CA *et al.* Latanoprost 0.005 % and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, *77* : 668-672.
[125] Packer M, Fine IH *et al.* Bilateral nongranulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. *J Cataract Refract Surg* 2003, *29* : 2242-2243.
[126] Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost : a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 67-71.
[127] Kumarasamy M, Desai SP. Anterior uveitis is associated with travoprost. *BMJ* 2004, *329* (7459) : 205.
[128] Suominen S, Valimaki J. Bilateral anterior uveitis associated with travoprost. *Acta Ophthalmol Scand* 2006 : *84* : 275-276.
[129] Aydin S, Ozcura F. Corneal oedema and acute anterior uveitis after two doses of travoprost. *Acta Ophthalmol Scand* 2007, *85* : 693-694.
[130] Linden C, Nuija E *et al.* Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 370-372.
[131] Widengard I, Maepea O *et al.* Effects of latanoprost and dipivefrin, alone or combined, on intraocular pressure and on blood-aqueous barrier permeability. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 404-406.
[132] Arcieri ES, Pierre Filho PT *et al*. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye* 2008, *22* : 179-183.
[133] Linden C, Alm A. The effect on intraocular pressure of latanoprost once or four times daily. *Br J Ophthalmol* 2001, *85* : 1163-1166.
[134] Warwar RE, Bullock JD *et al.* Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998, *105* : 263-268.
[135] Goldberg I, Li XY *et al.* A 5-year, randomized, open-label safety study of latanoprost and usual care in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2008, *18* : 408-416.
[136] Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002, *133* : 403-405.
[137] Wand M, Gilbert CM *et al.* Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 602-604.
[138] Kaufman HE, Varnell ED *et al.* Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1999, *127* : 531-536.
[139] Kaufman HE, Varnell ED *et al.* Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 2001, *131* : 643-646.



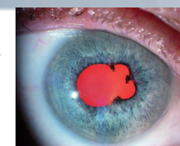
[140] Schumer RA, Camras CB *et al.* Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol* 2002, *47* (Suppl 1) : S219.
[141] Gordon YJ, Yates KA *et al.* The effects of Xalatan on the recovery of ocular herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in the induced reactivation and spontaneous shedding rabbit models. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003, *19* : 233-245.
[142] Sharif NA, Kelly CR *et al.* Agonist activity of bimatoprost, travoprost, latanoprost, unoprostone isopropyl ester and other prostaglandin analogs at the cloned human ciliary body FP prostaglandin receptor. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002, *18* : 313-324.
[143] Rowe JA, Hattenhauer MG *et al.* Adverse side effects associated with latanoprost *Am J Ophthalmol* 1997, *124* : 683-685.
[144] Avakian A, Renier SA *et al.* Adverse effects of latanoprost on patients with medically resistant glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998, *116* : 679-680.
[145] Ayyala RS, Cruz DA *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 602-604.
[146] Callanan D, Fellman RL *et al.* Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1998, *126* : 134-135.
[147] Moroi SE, Gottfredsdottir MS *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999, *106* : 1024-1029.
[148] Lima MC, Paranhos A Jr *et al.* Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma* 2000, *9* : 317-321.
[149] Furuichi M, Chiba T *et al.* Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma* 2001, *10* : 233-236.
[150] Miyake K, Ota I *et al.* Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 1999, *119* : 387-394.
[151] Miyake K, Ota I *et al.* Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 2001, *117* : 34-40.
[152] Arcieri ES, Santana A *et al.* Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia : a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2005, *123* : 186-192.
[153] Sung VC, Barton K. Management of inflammatory glaucomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2004, *15* : 136-140.
[154] Wardrop DR, Wishart PK. Latanoprost and cystoid macular oedema in a pseudophake. *Br J Ophthalmol* 1998, *82* : 843-844.
[155] Yousufzai SY, Ye Z *et al.* Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp Eye Res* 1996, *63* : 305-310.
[156] Chang JH, McCluskey P, Missotten T *et al.* Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol* 2008, *92* : 916-921.
[157] Murphy CC, Burnett CA, Spry PG *et al*. A two centre study of the dose response relation for transcleral diode laser cyclophototcoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003, *87* : 1252-1257.
[158] Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1984, *91* : 1242-1246.
[159] Bansal RK, Gupta A. 5-fluorouracil in trabeculectomy for patients under the age of 40 years. *Ophthalmic Surg* 1992, *23* : 278-280.
[160] Heuer DK, Gressel MG, Parrish RK *et al.* Trabeculectomy in aphakic eyes. *Ophthalmology* 1984, *91* : 1045-1051.
[161] Jampel HD, Jabs DA, Quiegley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990, *109* : 168-173.
[162] Patitsas CJ, Rockwood EJ, Meisler DM *et al.* Glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil in patients with intraocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992, *99* : 594-598.
[163] Rockwood EJ, Parrish RK, Heuer DK *et al.* Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1987, *94* : 1071-1078.
[164] Lachkar Y, Leyland M, Bloom P *et al.* Trabeculectomy with intraoperative 5 Fluoro-Uracil in Afro-Caribbeans. *Br J Ophthalmol* 1997, *81* : 555-558.
[165] Broadway DC, Bates AK, Lightman SL *et al.* The importance of cellular changes in the conjunctiva of patients with uveitic glaucoma undergoing trabeculectomy. *Eye* 1993, *7* : 495-501.
[166] Baudouin C, Nordmann JP, Denis P *et al.* Efficacy of indomethacin 0.1 % and fluorometholone 0.1 % on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002, *240* : 929-935.
[167] Lachkar Y, Neverauskiene J, Jeanteur Lunel MN *et al*. Non penetrating deep sclerectomy : a 6 year retrospective study. *Eur J Ophthalmol* 2004, *14* : 24-36.
[168] Lteif Y, Berete-Coulibaly R, Labbé A *et al*. Résultats à moyen terme de la phacotrabéculectomie en deux sites avec microtrabéculectomie ajustable. *J Fr Ophtalmol* 2008, *31* : 397-404.
[169] Molteno AC, Sayawat N, Herbison P. Otago glaucoma outcome study : long term results of uveitis secondary glaucoma treated by Molteno implants. *Ophthalmology* 2001, *108* : 605-613.
[170] Ceballos EM, Parrish RK, Schiffman JC. Outcomes of Baerveldt glaucoma drainages implants for the treatment of uveitic glaucoma. *Ophthalmology* 2002, *109* : 2256-2260.
[171] Da Mata A, Burk SE, Netland PA *et al*. Management of uveitic glaucoma with Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology* 1999, *106* : 2168-2172.
[172] Gil Carasco F, Salinas Van Orman E, Recillas Gispert C *et al.* Ahmed valve implant for uncontrolled uveitic glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm* 1998, *6* : 27-37.
[173] Valimaki J, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Molteno implantation for secondary glaucoma juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Ophthalmol* 1997, *115* : 1253-1256.



Index

A

Les folios apparaissant en gras indiquent les occurences principales.



D

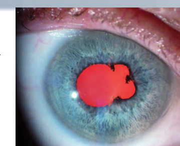
E

F

G

H

I



J

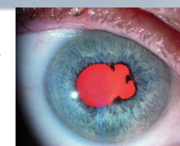
K

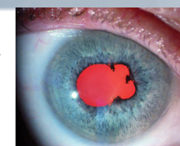
L

M

N

O





U

V

W

X

Z